Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf
Dir.: Prof. Dr. E. Schmidt

Untersuchung des Einflusses von Heparin auf die Blutgerinnung bei akuter Intoxikation mit Carbromal

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Winfried Kapfhammer
Albrecht Stoehr

~~1981~~
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0073

Aus der Kinderklinik B der Universität Düsseldorf

Dir.: Prof. Dr. E. Schmidt

Untersuchung des Einflusses von Heparin auf die Blutgerinnung bei akuter Intoxikation mit Carbromal

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Winfried Kapfhammer

Albrecht Stoehr

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf:

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr.
H.T. Brüster

Referent:
gez.: Prof. Dr.
U. Göbel

Korreferent:
gez.: Prof. Dr.
G. Arnold

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Geschichtliche Bedeutung von Carbromal	1 - 2
1.2.	Stoff und Chemie von Carbromal	2
1.3.	Indikation, Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen von Carbromal	3 - 4
1.4.	Pharmakokinetik von Carbromal	4 - 9
1.5.	Symptome und Verlauf akuter Intoxikationen beim Menschen	9 - 15
2.	Problemstellung	16 - 17
3.	Methodik	18
3.1.	Versuchsaufbau	18 - 20
3.2.	Einteilung der Tierversuchsgruppen und Angabe über die Menge der verabreichten Giftdosis	21
3.3.	Bestimmungsmethoden	22 - 23
4.	Ergebnisse	24
4.1.	Klinische Befunde	24 - 26
4.2.	Blutbild	27 - 31
4.3.	Klinisch-chemische Parameter	32 - 34
4.4.	Gerinnungsbefunde	35 - 45
4.5.	Carbromalspiegel im Verlauf der Intoxikation	46
4.6.	Pathologische Befunde	47 - 49

Fortsetzung INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
5.	Diskussion	50
5.1.	Klinik, Blutbild und Klinische Chemie bei Intoxikationen mit Carbromal	50 - 52
5.2.	Der Einfluß von Carbromal auf die Blutgerinnung	52 - 56
5.3.	Effekt der Heparintherapie	56 - 57
5.4.	Pathologie	57 - 58
6.	Zusammenfassung	59 - 60
7.	Tabellarium	61 - 67
8.	Literaturverzeichnis	68 - 76
9.	Danksagung	77
10.	Lebensläufe	78 - 79

1. Einleitung

1.1. Geschichtliche Bedeutung von Carbromal

1852 entwickelte Justus von Liebig das erste synthetische Hypnotikum Chloralhydrat. 1883 wurde Paraldehyd, 1886 Urethan und 1903 als erstes Barbitursäurederivat Barbital erfunden. Kurz darauf wurden auch die bromhaltigen Schlafmittel Bromisoval (1905) und Carbromal (1910) hergestellt. Mit der Entwicklung des Phenobarbitals (1912) begann der Siegeszug der Barbiturate auf dem Markt der Schlafmittel. Trotzdem wurden eine Reihe von Bromureiden entwickelt, die in den sechziger Jahren wieder verstärkt in den Handel kamen, als nach und nach die Barbiturate unter Rezeptpflicht gestellt wurden.

Schon in den zwanziger Jahren wurde über schädliche Nebenwirkungen bromhaltiger Schlafmittel berichtet. Die Studie von MAGNUSSEN (1947) über Fälle akuter Carbromalintoxikationen führte dazu, daß 1947 die Bromcarbamide in Dänemark unter Rezeptpflicht gestellt wurden. Auch in England versuchte man den Gebrauch dieser Schlafmittel durch Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung einzudämmen. In den Niederlanden wurden die Bromcarbamide 1965 unter Rezeptpflicht gestellt,

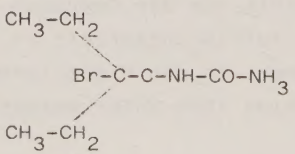
während die Bundesrepublik Deutschland sich erst nach zahlreichen schweren Intoxikationen 1978 zu diesem Schritt entschließen konnte. (KILZ und Mitarbeiter, 1975; MALLACH und Mitarbeiter, 1973; RAUWS, 1968; RUMPF und Mitarbeiter, 1977)

1.2. Stoff und Chemie von Carbromal

Carbromal ist 2-Brom-2-Äthyl-Butyrylcarbamid. Der Stoff hat ein Molekulargewicht von 237,11, und einen Schmelzpunkt von 116 - 119 C, ist in kaltem Wasser schlecht löslich, in erhitztem Wasser ist seine Löslichkeit jedoch sehr viel größer. Alkchol, Äther, Chloroform, Propylenalkohol und Olivenöl sind geeignete Lösungsmittel für diese Substanz.

Carbromal ist in ca. 55 verschiedenen im Handel erhältlichen Präparaten vorhanden.

Formel:



1.3. Indikation, Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen von Carbromal

Carbromal ist als Reinsubstanz unter dem Namen Adalin^{O} erhältlich, als Teilsubstanz ist es Bestandteil weiterer 54 Präparate.

Der Hersteller von Adalin^{O} bietet sein Präparat als Mittel gegen Schlafstörungen jeder Art an und empfiehlt eine Dosierung von 1 - 2 Tabletten für Erwachsene.

JOVANOVIC (1976) beschreibt die Eigenschaften von Carbromal als Teilsubstanz von Plantival Plus^{R} an erster Stelle als Einschlaf-, und an zweiter Stelle als Durchschlafmittel. Nach Ansicht von DEGKWITZ (1967) wird Carbromal zu den leichteren Schlafmitteln gezählt. Seine Wirkung soll vor allem an den Stammganglien des Mittelhirnes angreifen, BENKE (1968). In narkotischen Dosen führen Carbromal und seine Metabolite zu Störungen der Temperaturregulation, (VOHLAND und Mitarbeiter, 1978).

Als Nebenwirkung gibt der Hersteller vor allem bei alten Patienten petechiale Hauterscheinungen an,die aber nach Absetzen des Präparates wieder verschwinden sollen. KIMMIG und SCHMIDT (1971) beschreiben diese als Schambergsche Purpura, bzw.

als Dermatite purpurique lichenoide et pigmente. Die Ursache besteht in einer echten allergischen Reaktion, einer Antigen- Antikörperreaktion, die dann zu einer hämorrhagischen Diatheseführt. Histologisch fand sich eine Kapillaritis der oberen Cutisanteile, Veränderungen des Blutgerinnungsstatus und der Thrombozytenzahlen konnten nicht festgestellt werden.

Nach VOHLAND und Mitarbeiter (1978) ist der Abstand zwischen der narkotisch wirksamen (etwa 0,7 mMol/kg i.p.) und der tödlich wirkenden Dosis (etwa 1,8 mMol/kg i.p.) relativ klein.

1.4. Pharmakokinetik von Carbromal

a. Resorption

In Wasser gelöstes Carbromal wird gut resorbiert, dabei ist die Resorption aus den Dünndarmabschnitten erheblich besser als aus dem Magen. Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit von Carbromal werden größere Mengen, die 20mg/kgKg übersteigen sehr schlecht resorbiert. Da Carbromal einen direkt konzentrationsabhängigen Einfluß auf den Tonus der glatten Magenmuskulatur hat, also mit steigender Konzentration die Motorik des Magendarmtraktes hemmt, bleibt häufig ein großer Teil der

unter suizidaler Absicht eingenommenen Tabletten als Konglomerat im Magen liegen. Ohne ausreichende Behandlung, wie Magenspülung und Darmentleerung kann ein Depoteffekt entstehen, (VOHLAND und Mitarbeiter, 1977).

b. Verteilung im Organismus

Während sich die Konzentration von Carbromal und seinen Metaboliten in Gehirn, Blutserum und Skelettmuskulatur kaum unterscheiden, weist das Fettgewebe dreimal höhere Werte auf. Selbst wenn der Gesamtcarbromalspiegel auf 1 % der Anfangskonzentration herabgesunken ist, bleibt dieses Verteilungsmuster erhalten.

c. Metabolismus

Die Verstoffwechselung von Carbromal im menschlichen Organismus ist noch nicht vollständig aufgedeckt. Durch neuere Untersuchungen ist es gelungen, bei akuten Intoxikationen und mit Hilfe von Tierversuchen die wichtigsten Metabolite nachzuweisen.

Als bedeutender Schritt auf dem Abbauweg des Carbromals wird die seit 60 Jahren bekannte reduktive Debromierung angesehen, die zu Äthylbutyryl-

harnstoff führt. Durch Abspaltung von Carbaminsäure entsteht Carbromid. Weitere Metabolite, die von STICHT und KÄFERSTEIN (1976) als auch von ZIMMERMANN und BRAUN (1977) gefunden wurden enthält die Abbildung 1.

Die klinischen Effekte einer akuten Carbromalintoxikation werden hauptsächlich durch Carbromal und seinen Metabolit Carbromid verursacht, während Äthylbutyrylharnstoff eine bedeutend geringere hypnotische und narkotische Wirkung hat.

Am Anfang einer Intoxikation überwiegt der Carbromalspiegel bei weitem den der Metabolite, fällt aber bald ab, und das ähnlich hypnotisch wirksame Abbauprodukt Carbromid tritt jetzt verstärkt auf, (VOHLAND und Mitarbeiter, 1978).

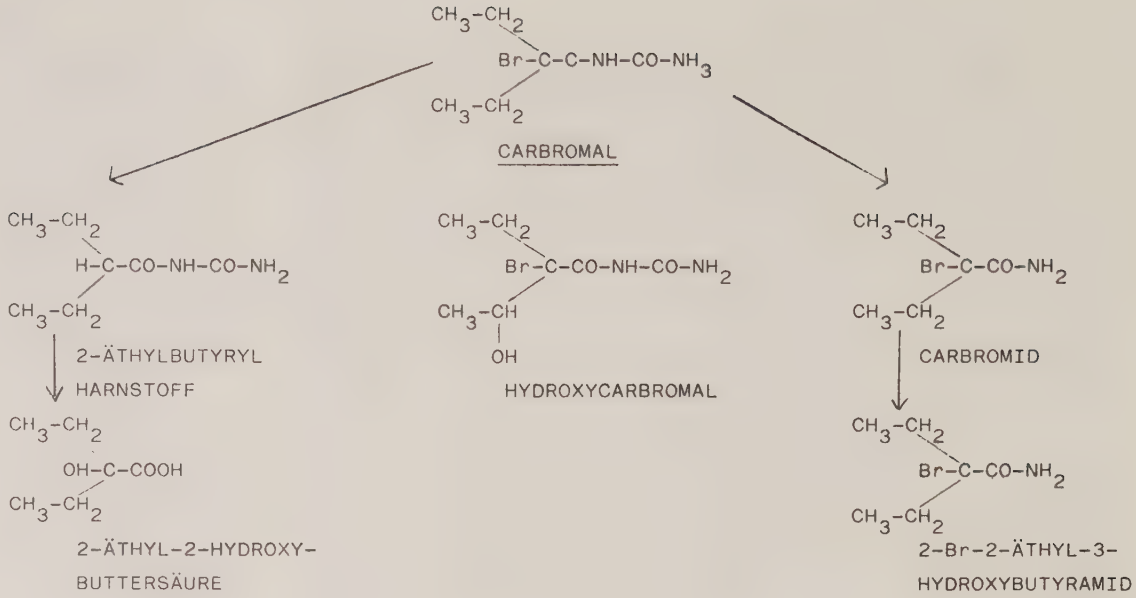


Abbildung 1. Carbromal und seine Metabolite nach ZIMMERMANN und BRAUN (1977)

d. Elimination

Carbromal wird nur zu einem sehr geringen Teil über die Niere als Reinsubstanz ausgeschieden (1 %), im Stuhl konnte es überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Bei oraler Aufnahme von therapeutischen Dosen z. B. 1g Carbromal, zeigt es sich, daß der Serumcarbromalspiegel bereits seinen höchsten Wert nach dreißig Minuten erreicht, nach 4 Stunden auf 50 % und nach 24 Stunden auf 3 - 4 % seines Ausgangswertes zurückgeht.

Anders verhält es sich mit dem Carbromid, das in seinen Serumwerten langsamer ansteigt, sein Maximum erst 3 - 4 Stunden nach Ingestion erreicht, dann aber ebensoschnell wie das Carbromal eliminiert wird. Seine Halbwertszeit beträgt 3 - 4 Stunden.

Im Verhältnis zu den eben beschriebenen Substanzen erreicht der zweite wichtige Metabolit, Äthylbutyrylharnstoff, nur geringe Konzentrationen und wird mit einer Halbwertszeit von 5 - 7 Stunden ausgeschieden.

Das Gesamtbromid, bestehend aus den obigen Metaboliten und vor allem aus anorganischen Bromidionen, steigt in seinen Werten erst schnell, dann langsam aber ständig an und erreicht erst nach 24 Stunden seinen höchsten Wert. Die lange Halbwertszeit von Bromid (10 - 11 Tage) ist die Ursache, daß man selbst

noch nach einem Monat einen erhöhten Bromidspiegel findet, (VOHLAND und Mitarbeiter, 1976, 1977).

1.5. Symptome und Verlauf

Akute Intoxikationen beim Menschen

a. Symptomatik und Laborbefunde

Die Symptome stellen sich in Abhängigkeit von der aufgenommenen Tablettenmenge und der Zeit nach der Intoxikation verschieden dar. Bei ganz leichten Fällen tritt nur eine Verlangsamung ein (KILZ und Mitarbeiter 1975), während die Symptomatik bei anderen Fällen von zeitlicher und örtlicher Desorientierung, Pertubation (SCHYDLO, 1974), Unterkühlung (WRONSKI, BUTTE, 1977), abgeschwächte Reflexe (SCHYDLO, DEDERICHS, 1973), bis hin zum Koma mit, bzw. ohne erhaltenen Vitalfunktionen reicht.

Im weiteren Verlauf der Intoxikationen zeigt sich, daß Carbromal Wirkungen auf verschiedene Organe des Menschen hat.

ZNS:

Abhängig von der Konzentration der toxischen Substanzen lassen sich im EEG überwiegend δ -Aktivitäten sog. "burst suppression" Muster mit Nullinienansätzen nachweisen. (VOHLAND und Mitarbeiter, 1978).

Herz:

Die Wirkung auf das Herz läßt sich als kardiodepressiv beschreiben. STRUBELT und Mitarbeiter (1976) kommen nach einer experimentellen Arbeit zu dem Schluß, daß Carbromal einen negativ inotropen Effekt auf das Herz hat. Von anderen Kliniken werden Herzrhythmusstörungen, Infarktbilder, die sich im EKG und Enzymmuster wiederspiegeln, Kreislaufdepressionen und akute Herzstillstände beobachtet. (GRABENSEE und Mitarbeiter, 1972, WRONSKI, 1977, FINKEN und Mitarbeiter, 1963, MALLACH, WIRTH, 1973).

Lunge:

Die Lunge scheint das weitaus am stärksten beeinträchtigte Organ zu sein. Im Verlauf einer Intoxikation reagiert sie häufig mit einem Lungenödem mit folgender Perfusionsstörung und Hypoxie. BLANK und Mitarbeiter (1978) sprechen sogar von einer "Carbamid-Lunge", mit teils alveolären, teils interstitiellem Lungenödem, das durch die toxische Wirkung des Carbamids auf das Endothel der Strombahnen entsteht. Ähnliche Beobachtungen machten MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972).

Niere:

Bei fast der Hälfte der schweren Fälle führt die Vergiftung auch zu einer Nierenbeteiligung. Es werden typisch für eine nierentoxische Substanz zuerst Oligurie, dann Anurie und anschließend Polyurie beobachtet.

Als weitere, aber einzeln dokumentierte Komplikationen wurden Leberzerfallskoma, Oberschenkelvenenthrombosen, Pankreatitiden und passagere Hyperglykämien beschrieben. (DANIELS und Mitarbeiter. 1972, KÖNIGSHAUSEN und Mitarbeiter, 1976, RUMPF und Mitarbeiter, 1977, WRONSKI, 1977).

Gerinnung:

Für die Prognose von Carbromalvergiftungen von entscheidender Bedeutung wird von vielen Autoren der Einfluß von Carbromal auf die Blutgerinnung gesehen. MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972) stellten in Versuchen mit Kaninchen einen Abfall der Thrombozyten, des Faktors V und des Fibrinogens, aber einen Anstieg des Faktors VIII fest und brachten dies in Zusammenhang mit der durch Carbromal induzierten Endothelschädigung der Lunge. DANIELS und Mitarbeiter (1972) wiesen bei zwei Patienten, trotz geringer Carbromaleinnahmen eine Verbrauchskoagulopathie nach. Auch GROSSE und Mitarbeiter (1974) stellten eine DIC bei Patienten fest, die sie mit histologischen Präparaten der Lunge untermauerten. NEUHOF und Mitarbeiter (1977) fanden in einer Studie mit Kaninchen eine Hyperkoagulobilität unter Carbromal. Diese offenbarte sich in einer Abnahme von Thrombinzeit und Partieller Thromboplastinzeit, sowie des Fibrinogens und des Faktors V.

Die von den meisten Autoren beschriebene Erhöhung der Leberenzyme GOT und GPT während einer Carbromal-

intoxikation deutet auf eine Störung der Synthese der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren hin, und muß als Ursache des Abfalls der Gerinnungsfaktoren mit in Betracht gezogen werden. (GROSSE und Mitarbeiter, 1974; GRABENSEE und Mitarbeiter, 1974; SCHYDLO und Mitarbeiter, 1973).

Laborwerte:

Die nicht die Blutgerinnung betreffenden Laborparameter beziehen sich vor allen Dingen auf die Leber und Niere. Besonders die Aminotransferasen GOT und GPT, die Laktatdehydrogenase und Kreatinphosphokinase, aber auch das Bilirubin weisen einen erheblichen Anstieg auf. Bei einigen Patienten schien auch das Pankreas mitbeteiligt zu sein, da bei diesen erhöhte Amylasewerte registriert wurden. Der Anstieg des Serumkreatinins wurde durch eine schockinduzierte Niereninsuffizienz erklärt. Im Zuge der Lungenkomplikationen veränderten sich auch die Blutgase mit einem Anstieg des pCO_2 und Abfall von pH und pO_2.

b. Diagnostik

Die Eigen-, bzw. Fremdanamnese liefert den ersten Hinweis auf das Medikament, das zur Intoxikation geführt hat. Diese Angaben können durch den makroskopischen Nachweis von Tablettenresten in der Magenspülflüssigkeit gesichert werden. Um Bromureidintoxikationen differentialdiagnostisch gegenüber anderen Schlafmittelintoxikationen abzugrenzen,

empfiehlt es sich eine Abdomenübersichtsaufnahme anzufertigen, da die Carbromalkonglomerate röntgenschattengebend sind (RINGE, WICHERT, 1977).

Ein direkter Nachweis von Carbromal und seinen Metaboliten im Serum bzw. Harn ist zwar möglich, aber sehr aufwendig und zeitraubend. Es ist jedoch angebracht, einen sog. Brom-Schnelltest durchzuführen, der schon bei einer Konzentration von 0,3 mmol/l Gesamtbromid mit einem Farbumschlag reagiert und bereits 4 -5 Stunden nach Ingestion des Carbromals positiv ist (WRONSKI, BUTTE, 1977).

c. Therapie

Die Therapie der Carbromalintoxikation erfolgt gleich der anderer Schlafmittelvergiftungen:
Die erste Maßnahme ist die vollständige und schnellstmögliche Entfernung des Giftstoffes aus dem Magen-Darmkanal. Dieses erfolgt durch wiederholte Magenspülungen, als auch eventuell durch gastroskopische Ausräumung des Magens. Im Anfangsstadium hat auch eine forcierte Diarrhoe Erfolg. Bei Versagen dieser Methoden hält BLANK (1978) eine operative Ausräumung des Magen-Darmkanals für indiziert. Um das bereits ins Blut und Gewebe hinübergetretene Carbromal zu eliminieren, muß je nach Schweregrad der Vergiftung mit einer forcierten Diurese, Peritonealdialyse, Hämodialyse oder Hämoperfusion begonnen werden.

Einige Autoren (GROSSE und Mitarbeiter, 1974; DANIELS und Mitarbeiter, 1972; SCHYDLO, 1974) halten auf Grund der beobachteten Gerinnungsstörungen eine Heparintherapie von 500 - 1500 E/h bei Erwachsenen und 300 - 500 E/kg Kg und Tag bei Kindern für angebracht, um die mehrfach beschriebenen Verbrauchskoagulopathien zu beeinflussen.

d. Todesursachen

Beim Vergleich der beschriebenen Todesursachen nach Carbromalintoxikationen steht das Herz-Kreislaufversagen im Vordergrund. STRUBELT (1976) beschreibt einen negativ inotropen Effekt des Carbromals auf das Myokard, der zu einem akuten Herzstillstand führen kann. MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972) begründen das Herz-Kreislaufversagen mit dem Entstehen einer Schocklunge, welche mit einer Mikrothrombosierung und Membranbildung einhergeht, verursacht durch ausgedehnte Endothelschäden mit Verbrauchskoagulopathie.

Auch VOHLAND und Mitarbeiter (1978) sehen die Todesursache in einer Lungenkomplikation, sie beschreiben jedoch eine hochgradige Lungenstauung mit alveolärer Hämorrhagie.

Nicht selten sterben die Patienten auch an den Sekundärfolgen ihres Komas, etwa einer Pneumonie.

e. Statistik

Seit der Rezeptpflicht der Barbiturate ist die Zahl der in suizidaler Absicht erfolgten Carbromalvergiftungen ständig angestiegen. Nach Unterstellung der Bromureide unter die Rezeptpflicht sind noch keine neuen Zahlen über Intoxikationen veröffentlicht worden. Bis zu diesem Zeitpunkt hatten die Carbamidvergiftungen in den Kliniken einen Anteil bis zu 52 % bezüglich aller suizidalen Arzneimittelvergiftungen. Ihr Anteil an den schweren Vergiftungen (Stadium III und IV nach Reed) betrug in Nürnberg 62,3 % (SUMMA, 1975). Die Letalität bei Carbromalintoxikation ist mit 4 - 6 % angegeben, im Gegensatz von 2 % bei den Barbituratintoxikationen (GRABENSEE und Mitarbeiter, 1972; GROSSE und Mitarbeiter, 1974).

2. Problemstellung

Wie im vorausgegangenen Abschnitt gezeigt, gehört eine Vergiftung mit Carbromal zu den sehr schweren und komplikationsreichen Krankheiten. Während die Art der Giftentfernung und die folgende Intensivbehandlung bereits allgemeine Gültigkeit erlangt haben, bestehen noch immer Diskussionen über Ätiologie und Pathogenese der Gerinnungsstörungen durch Carbromal. Neben Verbrauchskoagulopathien wurden Produktionskoagluopathien durch Leberschädigung festgestellt.

In dieser unklaren Situation soll durch Tierversuche geklärt werden, ob die Gerinnungsstörungen eher durch einen gesteigerten Verbrauch, oder durch eine verminderte Neubildung bedingt sind. Weiterhin soll geprüft werden, ob durch eine Heparintherapie die Gerinnungsveränderungen und die Letalität günstig beeinflußt werden können.

Als Hinweis für eine Verbrauchskoagulopathie werden gewertet: Abnahme der Thrombozytenzahl, der Gerinnungsfaktoren I und V und des Antithrombin III, sowie eine Verlängerung der Thrombinzeit.

Für eine Produktionsstörung spricht die Abnahme des Quickwertes und der Vitamin K abhängigen Faktoren II und VII.

Eine Antiplasminabnahme kann als Hinweis für eine Hyperfibrinolyse gewertet werden, während die Messung der Heparinkonzentration zur Therapiekontrolle dient.

Da eine Carbromalintoxikation auch andere Organschäden verursacht, sind weitere Laboruntersuchungen angebracht: Mit der Bestimmung von GOT, GPT und LDH wird der Einfluß auf Leber und Herz abgegrenzt, das Blutbild mit Hämatokrit, Hämoglobin, Mittleres Corpusculäres Volumen, Erythrozyten- und Leukozytenzahlen gibt Hinweise auf das Vorliegen eines Schockgeschehens, direkter Schädigungen der Blutzellen und etwaiger Hämolyse oder unspezifischer Reaktionen auf das Gift (FORTH und Mitarbeiter, 1977).

3. Methodik

3.1. Versuchsaufbau

Als Versuchstiere wählten wir Beagle-Hunde, einen reinen Hundeinzuchtstamm, deren Größe häufige Blutentnahmen gestatten. Während des Zwingeraufenthaltes erhielten die Hunde zu festgesetzten Zeiten Trockenfutter und Wasser ad libidum. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere von einem unabhängigen Tierarzt untersucht und bei klinisch unauffälligem Zustand in die Versuchsreihe aufgenommen. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 13,1 kg, und das Durchschnittsalter 2,1 Jahre.

Die Tiere wurden mit 0,3 g Inaktin°, einem Kurzzeitnarkotikum der Firma BYK GULDEN Konstanz, i. v. narkotisiert. Anschließend wurde am Hals in der Höhe der Vena jugularis externa ein Hautschnitt angelegt, die Vene freipräpariert und in diese ein steriler Venen-Katheter zur Blutentnahme gelegt. Vor der Intoxikation wurde eine Leerwertbestimmung der zu untersuchenden Parameter durchgeführt.

Anschließend wurde eine Magensonde gelegt und die Carbromalmenge in wässeriger Suspension verabreicht.

Zur Lagerung der Tiere hatten wir eine spezielle Hängevorrichtung entwickelt, die die Tiere in ihren Bewegungen hemmte und abpolsterte, so daß der Ver-

suchsablauf über 96 Stunden gewährleistet war. Die Vorrichtung war in der Längs- und Querachse beweglich.

Die Heparinbehandlung der Therapiegruppe begann zur gleichen Zeit der Intoxikation mit einer Dosis von 500 E Heparin/kg Kg und Tag; um eine kontinuierliche Applikation des Heparins zu gewährleisten, wurde es mit einer Pumpe über den Verweilkatheter appliziert.

Als Flüssigkeitsersatz erhielten die Tiere eine blutisotonische Glukoselösung in einem Verhältnis zu Kochsals von 1:3 in einer Menge von 70 ml/kgKg und Tag.

Nachdem die Hunde aus dem Carbromalschlaf erwachten erhielten sie bei motorischer Unruhe Valium nach Bedarf.

Die Blutentnahme erforderte jeweils 26 ml Vollblut. Um die Werte nicht zu verfälschen, wurden vor der eigentlichen Blutentnahme 10 ml Blut entnommen, die anschließend wieder reinjiziert wurden, hierdurch wurden unnötig große Blutverluste vermieden.

Die Blutentnahmen wurden nach einem festen Schema vorgenommen.

Vor der Intoxikation
2 Stunden nach der Intoxikation
4 Stunden nach der Intoxikation
6 Stunden nach der Intoxikation
12 Stunden nach der Intoxikation
24 Stunden nach der Intoxikation
48 Stunden nach der Intoxikation
72 Stunden nach der Intoxikation
96 Stunden nach der Intoxikation

Weiterhin wurde auch immer dann Blut abgenommen, wenn der Zustand der Tiere sich so verschlechterte, daß kurzfristig mit dem exitus letalis gerechnet werden mußte.

Die klinischen Symptome der Tiere wurden protokollarisch festgehalten.

Nach Beendigung der einzelnen Versuche wurden die Tiere, soweit noch nicht verstorben, mit einer gesättigten Kaliumchloridlösung getötet und anschließend obduziert. Zusätzlich wurde von jedem Hund ein histologischer Schnitt von Lunge, Leber, Niere und Herz angefertigt. Wir beschränkten uns auf diese Organe, da hauptsächlich bei diesen eine Schädigung durch Carbromal beschrieben wurde.

3.2. Einteilung der Tierversuchsgruppen und Angabe über die Menge der verabreichten Giftdosis

Die Dosisermittlung der LD 50 und LD 100 für Hunde gestaltete sich sehr schwierig. In der klinischen Literatur reichen die Angaben über die tödlichen Dosen für Menschen von 3 - 11 g (MALLACH, WIRTH, 1973), bis zu 10 - 30 g.

In Tierversuchen wurden sehr verschiedene Dosen verwendet, so intoxikierten NEUHOF und Mitarbeiter (1975) Kaninchen mit 2,5 g/kgKg oral, töteten sie aber schon nach 24 Stunden. RAUWS (1968) fand eine LD 50 für Ratten von 0,3 g/kgKg nach intraperitonealer Gabe.

Nach Vorversuchen mit verschiedenen Dosen entschieden wir uns zu einer Gabe von 0,3 g/kgKg oral.

Die Giftgabe erfolgte über eine Magensonde in wässeriger Suspension bei 37° C.

Wir bildeten zwei Gruppen von jeweils 5 Hunden: Die erste Gruppe erhielt 0,3 g/kgKg Carbromal, die zweite (Therapiegruppe) zusätzlich Heparin in einer Dosis von 500 E/kgKg über 24 Stunden.

Die Versuchsdauer betrug 96 Stunden.

3.3. Bestimmungsmethoden

Zur Untersuchung des Blutbildes wurde Blut venös entnommen und in EDTA-Röhrchen ungerinnbar gemacht.

Das rote und das weiße Blutbild wurde elektronisch unter Verwendung eines Coulter Counters (Modell ZF 6) ermittelt.

Die Thrombozyten wurden lichtmikroskopisch gezählt.

Die Serumenzyme GPT, GOT und LDH wurden photometrisch unter Verwendung handelsüblicher Reagenzien bestimmt (Boehringer).

Für die Gerinnungsuntersuchungen wurde Zitratblut im Verhältnis 1:9 entnommen, 10 Minuten lang bei 624 g zentrifugiert und anschließend das Plasma abgehebert. Die Bestimmungen wurden nach der Häkchenmethode im Wasserbad bei 37° C durchgeführt.

Thromboplastinzeit nach QUICK (1935)
Partielle Thromboplastinzeit nach PROCTOR (1961)
Thrombinzeit nach PERLICK und Mitarbeiter (1971)
Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS (1957)
Bestimmung der Faktoren II, V, und VII nach BARTHELS und POLIWODA (1975)
Bestimmung des Antithrombin III nach WITT (1975)
Bestimmung des Antiplasmin
Bestimmung des Heparin nach TEIEN und Mitarbeiter (1976)

Der Carbromalspiegel wurde von Herrn Dr. H.-W. Vohland, Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Philipps-Universität, Marburg, gaschromatographisch bestimmt. Für die Überlassung der Befunde möchten wir ihm an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem MANN-WHITNEY-WILCOXON-Test. In den Abbildungen sind jeweils die Mittelwerte (x) und die Standardabweichungen dieser Mittelwerte angegeben (s_x).

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Befunde

Nach der Intoxikation fielen alle Hunde in ein tief komatöses Stadium, in dem sie weder Schmerz- noch Cornealreflexe zeigten. Nach 24 Stunden war die Hälfte der Tiere wieder aufgewacht. Die Atmung war bei allen Tieren verlangsamt, bei einigen arrhytmisch und bei anderen mit Stridor verbunden.

Alle Tiere wiesen eine Störung der Nierenfunktion auf (Tab. 1). Trotz laufender Infusion schieden alle Tiere erst nach 24 Stunden aus, um dann zum Teil in polyurische Phasen überzugehen.

Fast alle Tiere erbrachen zu dem einen oder anderen Zeitpunkt, zum Teil auch mehrmals und auch schon in der Schlafphase. Die Häufigkeit des Erbrechens wird in der Tabelle 2 dargestellt.

Unter der Intoxikation entwickelten die Hunde einen verstärkten Speichelfluß, Tabelle 3 gibt über die Hypersalivation Aufschluß. Der Test auf okkultes Blut im Speichel fiel zumeist positiv aus.

Als weitere klinische Beobachtung fielen Tremor und Streckkrämpfe auf, besonders während des Komas und in der Aufwachphase.

Die Heparintherapie hat auf die klinische Symptomatik keinen Einfluß gehabt.

Auch war die Anzahl der in beiden Gruppen während des Versuches verstorbenen Tiere gleich, in der Therapiegruppe starb der Hund Nr. 1 nach 72 Stunden, und der Hund Nr. 5 nach 30 Stunden, in der Kontrollgruppe starben die Hunde 3 und 5 nach jeweils 24 Stunden.

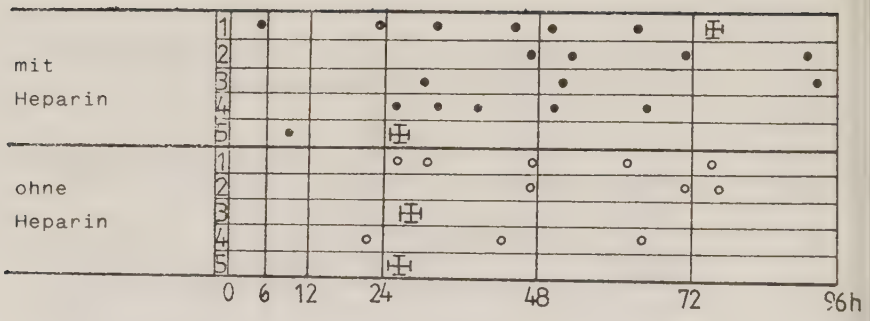


Tabelle 1: Diurese während der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

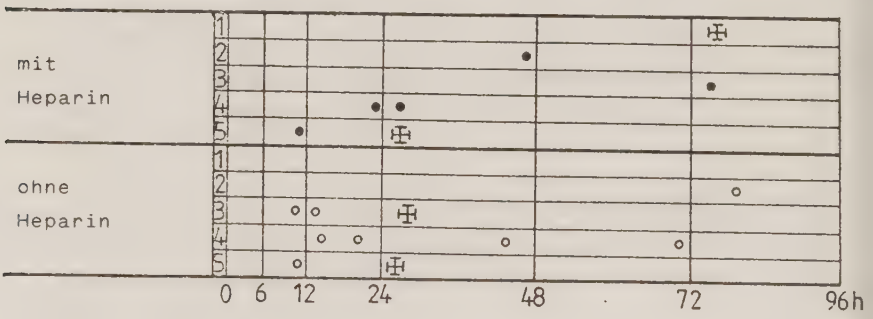
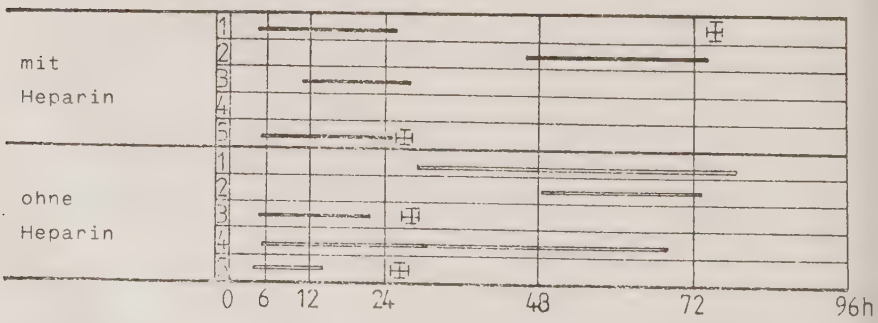


Tabelle 2: Erbrechen während der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.



Tagelle 3: Hypersalivation während der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im Verlauf von 96 Stunden.

4.2. Blutbild

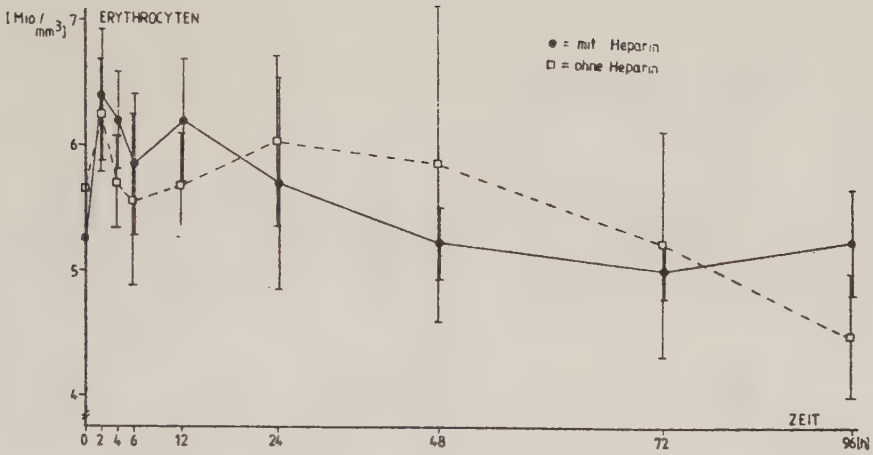


Abbildung 1

Erythrozytenzahlen vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Erythrozytenzahlen der mit Heparin behandelten Tiere steigen nach 2 Stunden um etwa 1 Mio/mm^3, sinken aber dann wieder allmählich und sind nach 48 Stunden wieder beim Ausgangswert. Eine leichte Erhöhung der Werte der Kontrollgruppe ist nach 2 Stunden zu verzeichnen, danach gehen sie wieder zum Ausgangspunkt zurück und steigen erneut leicht an. In der zweiten Hälfte der Versuchsdauer sinken sie um etwa 1 Mio/mm^3.

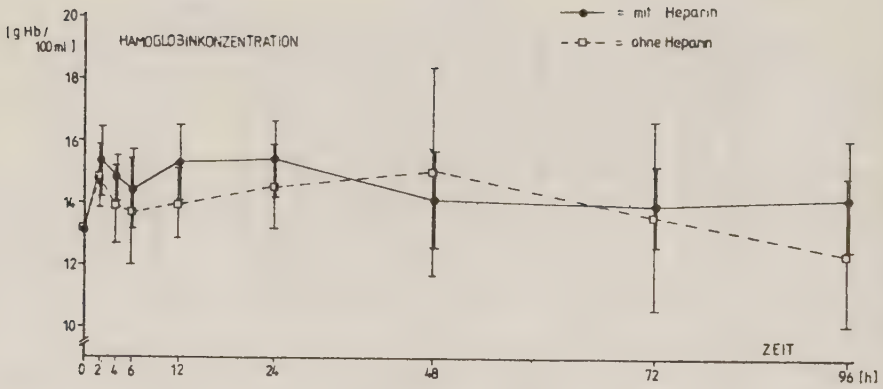


Abbildung 2

Hämoglobinkonzentration vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Bei beiden Kurven ist ein initialer Anstieg um etwa 1 gHb/100 ml Blut zu verzeichnen. Nach 6 Stunden sind jedoch wieder fast die Ausgangswerte erreicht und verändern sich während der restlichen Versuchsdauer nur noch gering.

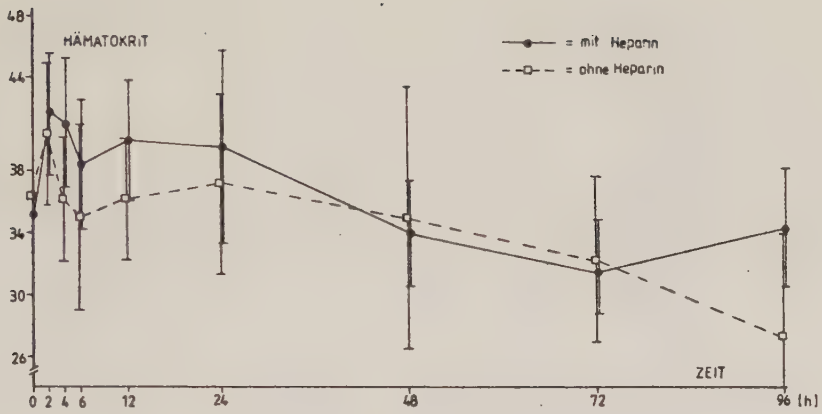


Abbildung 3

Hämatokrit vor und nach der Intoxikation mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Kurven beider Gruppen steigen zu Beginn des Versuches von etwa 36 % auf 41 % an, haben aber nach 6 Stunden wieder die Ausgangswerte erreicht. Im weiteren Verlauf ist nach 24 Stunden ein leichtes Abfallen zu beobachten, das bei den nicht mit Heparin behandelten Tieren etwas ausgeprägter ist und nach 96 Stunden einen Wert von 28,2 % erreicht.

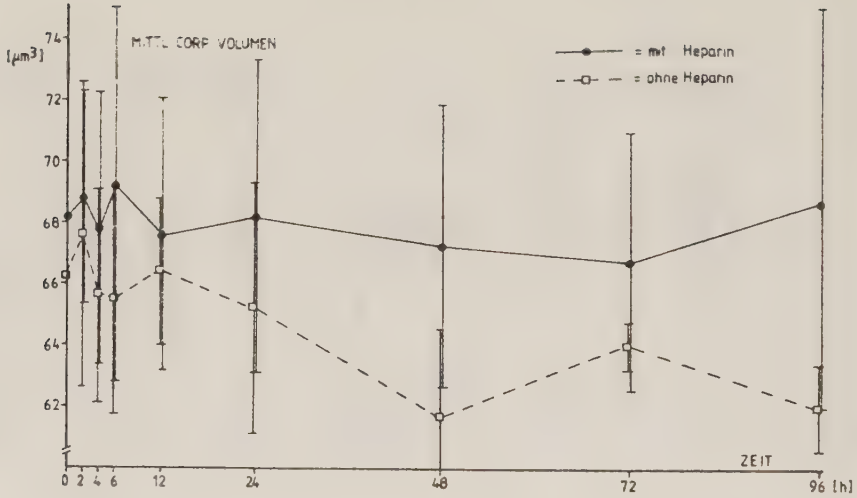


Abbildung 4

Mittleres Corpusculäres Volumen vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Kurve der mit Heparin behandelten Tiere zeigt in den ersten 12 Stunden leichte Schwankungen, bleibt dann konstant bis nach 72 Stunden und steigt zuletzt noch einmal geringfügig an. Das MCV der Kontrollgruppe läßt einen leichten Anstieg nach 2 Stunden und nach 12 Stunden erkennen, danach sinken die Werte um etwa 5 μm^3 auf ein Minimum von 67,9 μm^3 bei 48 Stunden.

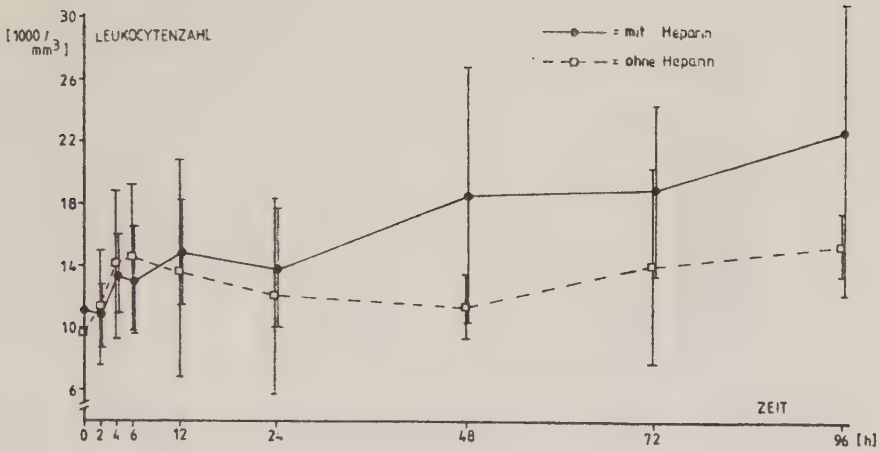


Abbildung 5

Leukozytenzahlen vor und nach der Intoxikation mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

In der therapierten Gruppe steigt die Zahl der Leukozyten über die gesamten 96 Stunden kontinuierlich von 12000/mm^3 auf 23000/mm^3 an. Die Kurve der Kontrollgruppe steigt in den ersten 6 Stunden steiler an als in der Heparingruppe, bleibt aber dann bei Werten zwischen 12500 - 14000/mm^3 konstant. Der letzte Wert liegt nach einem leichten Anstieg bei 15000/mm^3.

4.3. Klinisch-chemische Parameter

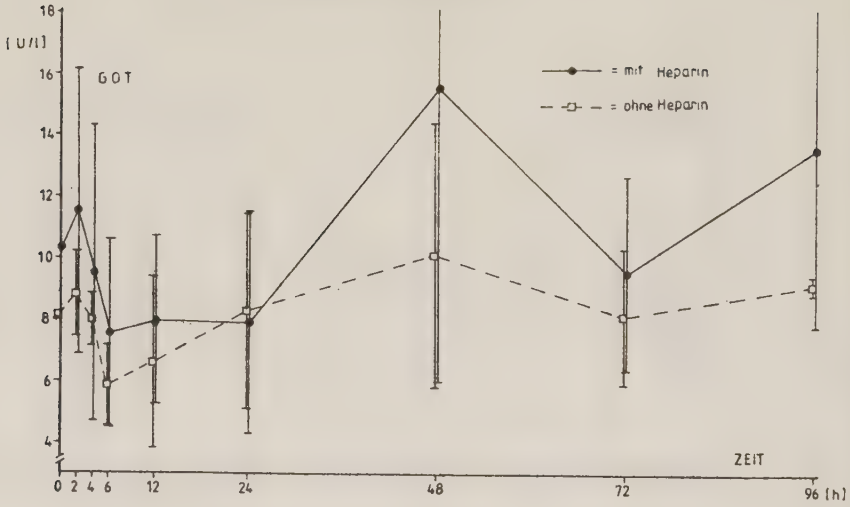


Abbildung 6

Konzentration der Glutamat-Oxalacetat-Transaminasen vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Abbildung zeigt, daß die Konzentration der GOT der mit Heparin behandelten Hunde nach 2 Stunden leicht ansteigt, sodann in den nächsten 4 Stunden deutlich bis auf einen Wert von 7,6 U/l sinkt und danach konstant bleibt. Nach 24 Stunden erfolgt ein steiler Anstieg mit einem Maximum von 15,3 U/l und einer außerordentlichen großen Streuung. Nach einer vorübergehenden Senkung bei 72 Stunden steigen die Werte erneut. Auch in der Kontrollgruppe sinken die Werte in den ersten 6 Stunden um etwa 3 U/l. Anschließend steigt die Kurve wieder auf 9,7 U/l nach 48 Stunden. Die restlichen Werte gleichen der Anfangskonzentration.

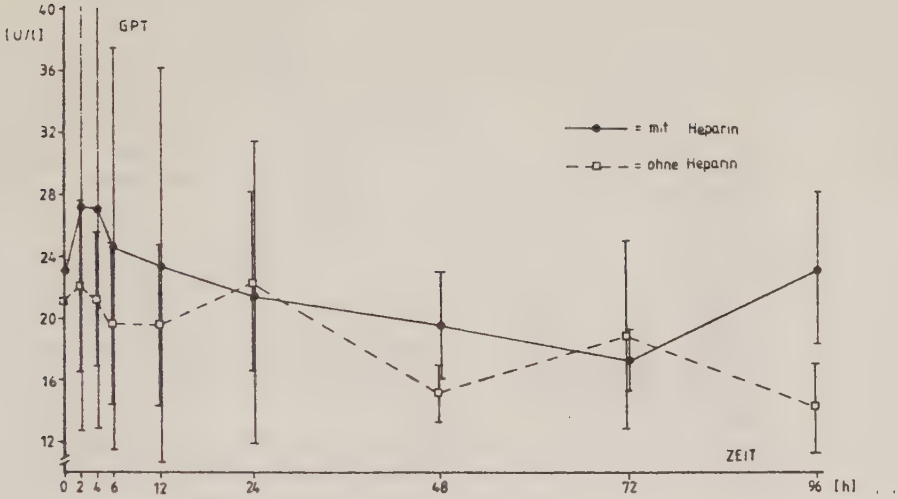


Abbildung 7

Konzentration der Glutamat-Pyruvat Transaminasen vor und nach Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

2 und 4 Stunden nach der Intoxikation sind die Werte der GPT bei den mit Heparin behandelten Tiere um etwa 4 U/l erhöht, danach erfolgt wieder ein leichtes Absinken bis zu einem Minimum von 18,5 U/l. Der 96-Stunden-Wert entspricht wieder der Anfangskonzentration. In der Kontrollgruppe ist der initiale Anstieg nicht so deutlich. Stärkere Schwankungen treten nach 24 Stunden auf, wobei die Konzentration von 23 U/l auf 15 U/l fällt, nach 72 Stunden wieder um 3 U/l steigt und um den gleichen Wert wieder sinkt.

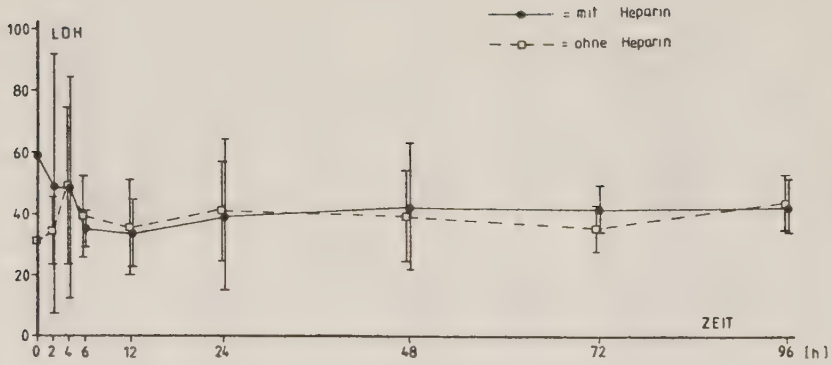


Abbildung 8

Konzentration der Laktatdehydrogenase vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Der Ausgangswert der LDH bei der Therapiegruppe liegt bei 60 U/l. Nach 6 Stunden ist die Konzentration bis auf 36 U/l gesunken und bleibt im gesamten übrigen Versuch konstant. Der Anfangswert der Kontrollgruppe liegt bei 32 U/l und steigt bis zu 50 U/l 4 Stunden nach Versuchsbeginn. Danach entspricht die Kurve sehr genau der Kurve der heparinisierten Tiere.

4.4. Gerinnungsbefunde

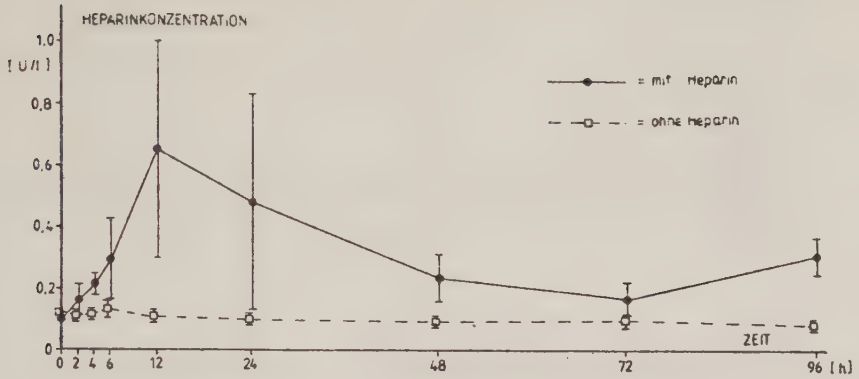


Abbildung 9

Heparinkonzentration vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Während die Heparinkonzentration der Kontrollgruppe in den gesamten 96 Stunden konstant um einen Wert von 0,1 U/l liegt, steigt die Kurve der therapierten Tiere linear bis zu einem Maximum von 0,68 U/l nach 12 Stunden. Danach beginnt ein allmähliches Absinken, bis nach 48 Stunden Werte erreicht sind, die der 2-fachen physiologischen Heparinkonzentration entsprechen.

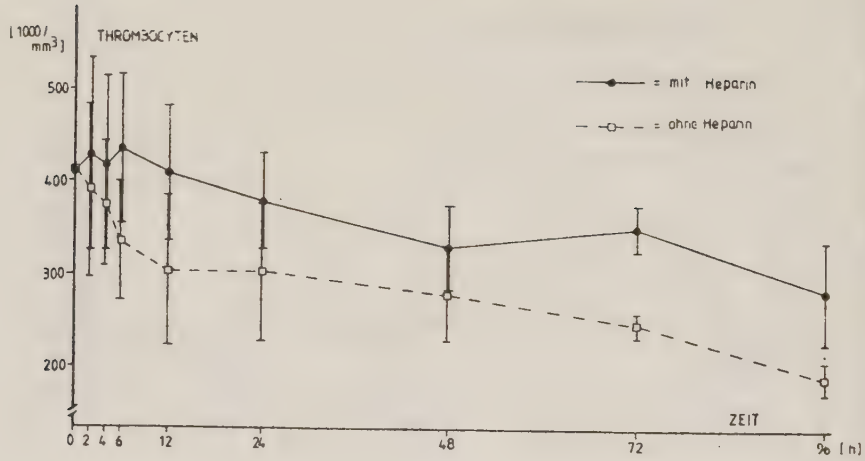


Abbildung 10

Thrombozytenzahlen vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Kurve der mit Heparin behandelten Tiere läßt in den ersten 6 Stunden einen leichten Anstieg erkennen, sinkt aber dann bis zum Ende des Versuchs um cirka 100000/mm^3 gegenüber dem Anfangswert ab. Der Abfall der Thrombozyten setzt bei der Kontrollgruppe sofort nach der Intoxikation ein und ist nach 12 Stunden bereits von 410000 auf 300000/mm^3 gesunken. Bis zum Versuchsende fällt die Zahl der Thrombozyten um weitere 100000/mm^3.

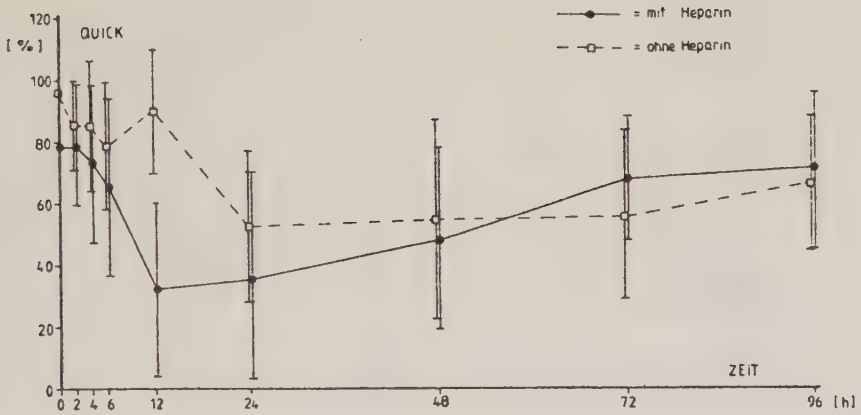


Abbildung 11

Quick-Werte vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Innerhalb der ersten 12 Stunden fallen die Quickwerte der mit Heparin behandelten Hunde rasch bis auf 33 % ab, beginnen dann aber wieder kontinuierlich bis zum Ende des Versuchs zu steigen und erreichen letztlich ihren Anfangswert. Dagegen unterliegt die Kurve der nicht mit Heparin behandelten Gruppe in den ersten 12 Stunden nur leichten Schwankungen und fällt dann um knapp 40 % auf einen Wert von 52 % ab. Danach verläuft die Kurve in den nächsten 48 Stunden horizontal und steigt erst gegen Ende des Versuchs wieder leicht an.

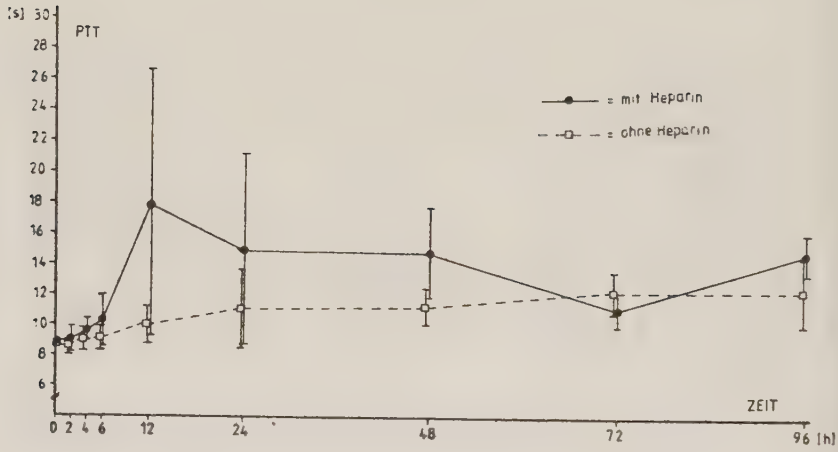


Abbildung 12

Partielle Thromboplastinzeit vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Bei der Therapiegruppe erfolgt in den ersten 12 Stunden ein rascher Anstieg der Gerinnungszeiten von 9 auf 18 sec., danach gehen sie allmählich zurück, wobei nach 72 Stunden wieder annähernd der Ausgangswert erreicht ist. Zuletzt tritt noch einmal eine Verlängerung der PTT um 4 sec. ein. In der Kontrollgruppe vollzieht sich ein stetiger, aber geringer Anstieg der PTT von 9 auf 12 sec..

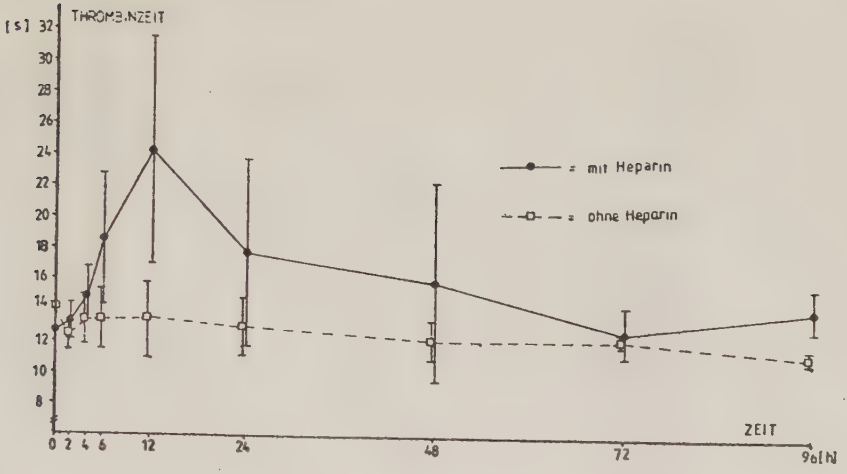


Abbildung 13

Thrombinzeit vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Ähnlich der PTT verdoppelt sich auch die Thrombinzeit bei der mit Heparin behandelten Gruppe in den ersten 12 Stunden. Nach 72 Stunden sind aber wieder die Ausgangswerte erreicht. Gegen Ende steigt die Kurve noch einmal leicht. Die Kurve der Kontrollgruppe zeigt 2 Stunden nach Intoxikation nur eine leichte Verkürzung der Throminzeit um etwa 1,5 sec.. Ansonsten verläuft die Kurve nahezu konstant.

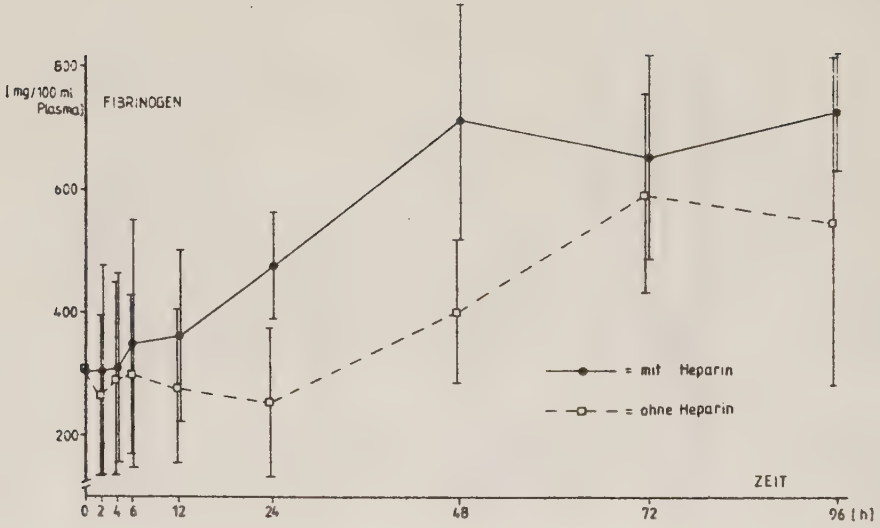


Abbildung 14

Fibrinogenkonzentration vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Fibrinogenkonzentration der heparinisierten Hunde verändert sich in den ersten 4 Stunden kaum, beginnt aber dann stark zu steigen und hat nach 48 Stunden mehr als die doppelte Menge der Anfangskonzentration erreicht. Nach einem leichten Rückgang bei 72 Stunden erfolgt ein erneuter Anstieg. Die Kontrollgruppe zeigt in den ersten 24 Stunden eher einen geringen Abfall der Konzentration. Erst dann steigt auch bei diesen Tieren das Fibrinogen auf etwa die doppelte Konzentration nach 72 Stunden an. Der letzte Wert liegt wieder etwas niedriger.

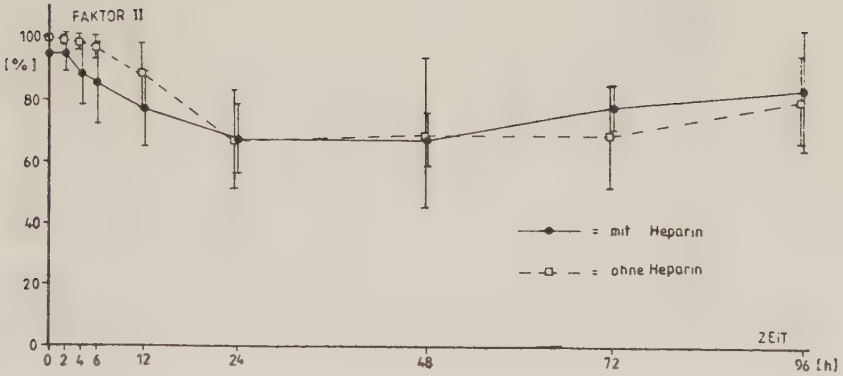


Abbildung 15

Konzentration von Faktor II vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

2 Stunden nach der Intoxikation setzt bei den therapierten Tieren ein Abfall der Faktor II-Konzentration von 100 auf 65 % ein, der sich nach 24 Stunden stabilisiert. Nach 2 Tagen tritt wieder ein leichter Anstieg der Werte auf etwa 80 % ein. Die nicht mit Heparin behandelte Gruppe zeigt einen etwas verzögerten Abfall von Faktor II auf ebenfalls 65 % nach 24 Stunden. Danach entspricht die Kurve der der heparinisierten Tiere.

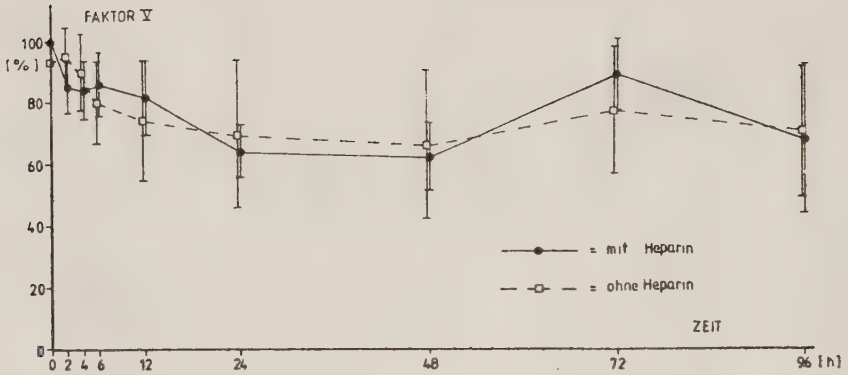


Abbildung 16

Konzentration von Faktor V vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Bei der Therapiegruppe ist schon in den ersten zwei Stunden ein Abfall um 15 % festzustellen, der sich weiter fortsetzt bis nach 24 Stunden auf etwa 64 %. Danach stabilisieren sich die Werte wieder und nach einem vorübergehenden Anstieg bei 72 Stunden ist zuletzt ein Wert von 96 % erreicht. Der Abfall der Konzentration von Faktor V setzt bei der Kontrollgruppe erst nach 2 Stunden ein. Der übrige Verlauf entspricht in etwa dem der heparinbehandelten Gruppe.

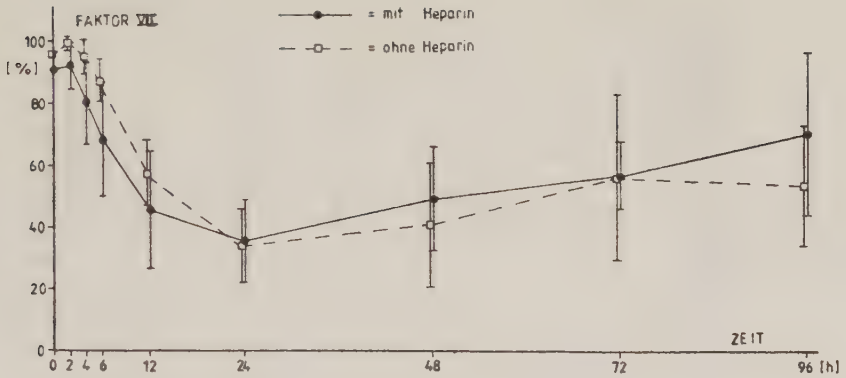


Abbildung 17

Konzentration von Faktor VII vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Nach einem geringen Anstieg in den ersten 2 Stunden erfolgt ein drastischer Abfall der Werte auf 38 % nach einem Tag. Anschließend steigt die Konzentration in den nächsten drei Tagen kontinuierlich wieder bis auf 70 % an. Die Kurve der Kontrollgruppe verhält sich nahezu identisch.

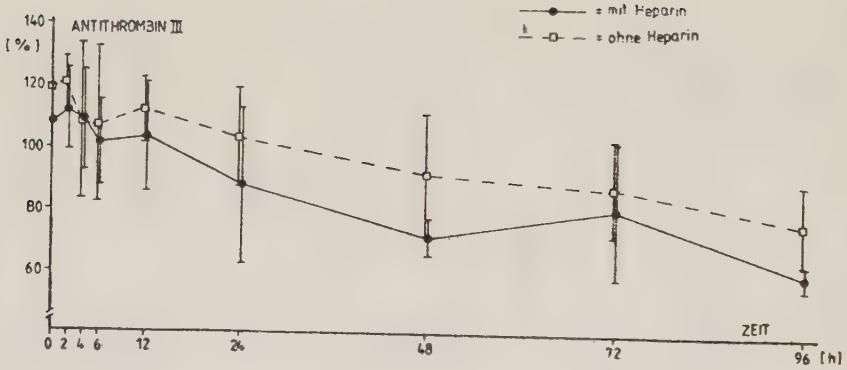


Abbildung 18

Konzentration von Antithrombin III vor nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Nach einem kurzzeitigen, geringen Anstieg der Kurve 2 Stunden nach Versuchsbeginn ist bei den mit Heparin behandelten Tieren ein stufenweiser Abfall der Werte bis auf 70 % nach 48 Stunden zu beobachten. Nach einer kurzen Erholungsphase nach 72 Stunden sinken die Werte zuletzt auf 60 %. Der Verlauf der Kurve der nicht mit Heparin behandelten Hunde verhält sich ähnlich, nur liegen die Werte um durchschnittlich 10 - 20 % höher.

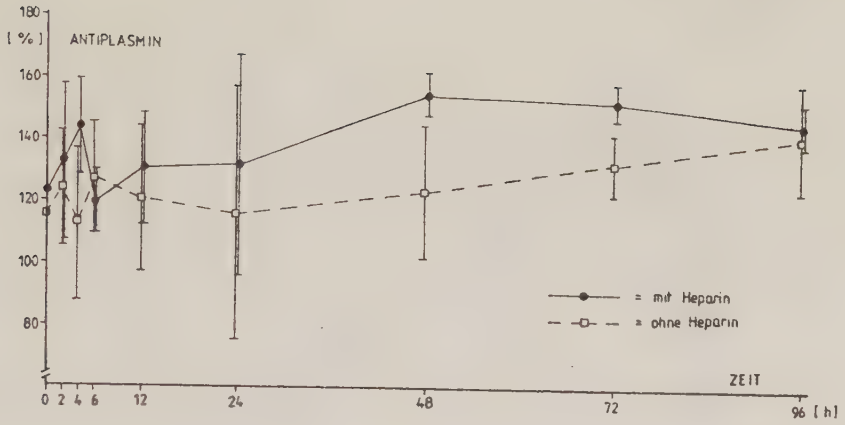


Abbildung 19

Konzentration von Antiplasmin vor und nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Schon 4 Stunden nach Versuchsanfang steigen die Werte der Therapiegruppe um über 20 %, fallen aber in den nächsten Stunden wieder auf den Ausgangswert ab, um dann erneut anzusteigen. Nach 48 Stunden liegt der Spitzenwert bei 150 %, danach bleibt die Kurve konstant. Bei den nicht behandelten Hunden ist in den ersten 10 Stunden ein abwechselndes Steigen und Fallen der Werte um jeweils 10 - 12 % festzustellen. Der 24-Stunden-Wert entspricht etwa der Anfangskonzentration. Danach nimmt das Antiplasmin linear bis auf einen Wert von 140 % nach Versuchsende zu.

4.5. Carbromalspiegel im Verlauf der Intoxikation

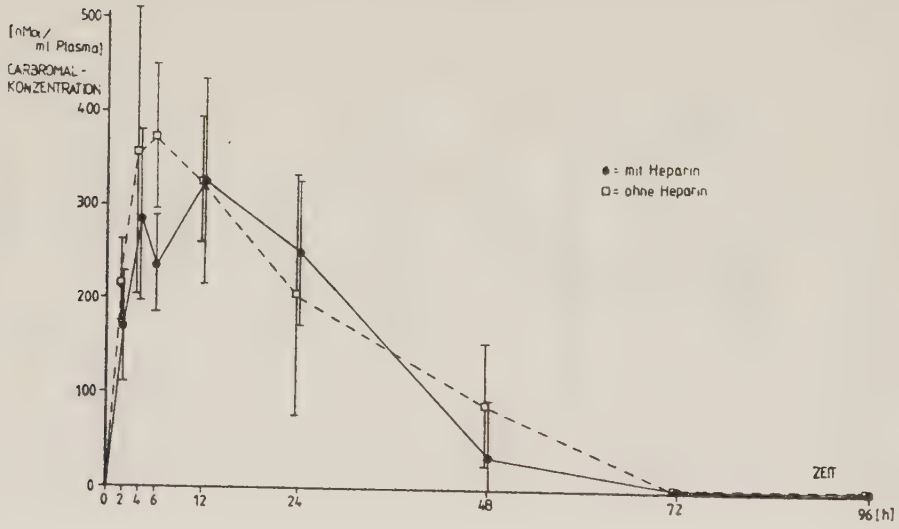


Abbildung 20

Carbromalkonzentration nach der Intoxikation von Beaglehunden mit Carbromal im zeitlichen Verlauf von 96 Stunden.

Die Kurven beider Gruppen steigen in den ersten 4 Stunden sehr steil an. Die Konzentration der nicht therapierten Tiere erreicht ihr Maximum mit 380 nMol/ml Plasma nach 6 Stunden, bei den mit Heparin behandelten Hunden sinken die Werte nach 6 Stunden noch einmal leicht und haben ihren Spitzenwert erst nach 12 Stunden mit 320 nMol/ml Plasma. Danach fallen die Werte bei beiden Gruppen kontinuierlich ab, bis nach 72 Stunden nur noch Spuren gefunden werden.

4.6. Pathologische Befunde

Am Ende der Versuchsreihe wurde jedes Tier seziert, und von einem Tierpathologen sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch untersucht. Unser besonderer Dank gilt hierbei dem Akademischen Direktor, Herrn Dr. Hans-Joachim Bieniek, dem Leiter der Zentralen Einrichtung der Medizinischen Einrichtungen Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf.

Dabei ergaben sich die im Folgenden beschriebenen eindrucksvollen Befunde für die Toxizität des Carbromals auf Lunge, Leber, Niere und Herz. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf die Todesursache zu. Auch hier ließen sich keine gruppenspezifischen Unterschiede erkennen.

a. Lungenbefund:

Makroskopisch ergaben sich bei allen Tieren Anhaltspunkte für ein hochgradiges Lungenödem mit gleichzeitiger starker Blutfülle der Lungen. In allen Lungen war teils seröses, teils blutiges Exsudat zu finden, sowie in der Trachea und den Bronchien mäßig bis viel weißer oder rotgefärbter Schleim. Auch mikroskopisch ließen sich diese Befunde bestätigen. Kleine und große Gefäße waren als Folge einer Stase prall gefüllt, das

Interstitium weniger stark bis hochgradig mit Erythrozyten vollgestopft und in den Alveolen fand sich seröses oder erythrozytenhaltiges Exsudat. Bei den während des Versuchs gestorbenen Tieren kamen außerdem noch vereinzelte kleine Blutungen in den Alveolarraum und Nekrosen dazu. Das Ausmaß dieser Schädigung darf bei diesen Hunden als die Todesursache angesehen werden.

b. Leberbefund:

Bei makroskopischer Betrachtung zeigte sich bei allen Hunden eine umfangsvermehrte, stark bluthaltige Leber von derber Konsistenz. Bei einzelnen Tieren war keine Läppchenzeichnung sichtbar, in einem Fall fanden sich grau-weiße dichte Herdbildungen in der Leber, und bei einem weiteren Tier war die Leber gelbbraun, fleckig und mürbe in der Konsistenz. Im Mikroskop ergab sich ein weit eindrucksvolleres Bild einer Leberschädigung. Die Schnitte lieferten folgende Befunde: Hochgradige Hyperämie mit prall gefüllten Gefäßen und perivaskulärer Ödembildung mit weit auseinandergedrängten Zellbalken. Bei der Hälfte der Tiere war zusätzlich eine periphere Leberläppchenverfettung mit herdförmiger Nekrosen und beginnender entzündlicher Reaktion erkennbar. Zwei Hunde wiesen Gallenfarbstoffretention in den Zellen auf.

c. Nierenbefund:

Vom äußeren Aspekt waren die Nieren unauffällig, dagegen zeichnete sich in allen mikroskopischen Nierenpräparaten eine beginnende Glomerulonephritis ab mit stellenweise sichel- bis halbmondförmigen Exsudationen in den Glomerula und verdickten Glomerulawänden. Die Schlingen waren verkleinert. Ein Schnitt bot zusätzlich das Bild einer herdförmigen interstitiellen Nephritis.

d. Herzbefund:

Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch waren alle Präparate frei von pathologischen Befunden, mit Ausnahme eines Herzmuskelödems in einem Fall.

5. Diskussion

5.1. Klinik, Blutbild und Klinische Chemie bei Intoxikationen mit Carbromal

Die Angaben in der Literatur über Intoxikationen mit Carbromal sind entsprechend der Größe des Problems zahlreich vorhanden und beruhen vorwiegend auf klinischen Beobachtungen. GRABENSEE und Mitarbeiter (1972) sowie GROSSE und Mitarbeiter (1974) beschreiben die Klinik bei schweren Carbromalintoxikationen mit neurologischen Ausfallserscheinungen wie Bewußtseinstrübung und abgeschwächten, bzw. aufgehobenen Reflexen, Störung der Vitalfunktionen wie Hypoventilation und Apnoe, stark eingeschränkter Nierentätigkeit, Hypothermie und Kreislaufstillstand.

STRUBELT (1976) stellt in einer experimentellen Arbeit einen stark negativ inotropen Effekt des Carbromals auf den Herzmuskel fest.

Unsere Untersuchungen an Beagle-Hunden zeigten das Vollbild einer schweren Intoxikation mit Carbromal. Der klinische Verlauf während der 96 Stunden war, ähnlich wie in der Literatur beschrieben, geprägt von schweren Störungen der Vitalfunktionen mit Atemstörungen, Niereninsuffizienz und Kreislaufversagen. Der Ausprägungsgrad dieser Symptome stand in deutlichem Zusammenhang mit dem Erreichen der maximalen Blutkonzentration des Carbromals.

Von den zehn Versuchstieren starben innerhalb der ersten 72 Stunden 4 Tiere. Hiermit bestätigte sich die von uns gewählte Dosis von 0,3 g/kgKg Carbromal als LD 50. Da in jeder Gruppe 2 Tiere verstarben konnten wir keinen günstigen Effekt der Heparintherapie auf die Letalität feststellen.

Der initiale Anstieg 2 Stunden nach Intoxikation von Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit läßt auf eine Hämokonzentration als Antwort auf die akute Intoxikation schließen. Im Anschluß daran fallen die Werte bis auf die der Leukozyten kontinuierlich ab, als Mitursache sind die häufigen Blutentnahmen zu sehen. Der leichte Anstieg der Leukozyten im Verlauf der Intoxikation läßt sich als unspezifische Streßreaktion deuten, oder aber als Zeichen eines Infektes oder einer Knochenmarkschädigung.

Bei den Werten des Blutbildes zeigt die nicht mit Heparin behandelte Gruppe eine stärker abfallende Tendenz als die Therapiegruppe. Wegen der großen Streuung der Einzelwerte ist eine Signifikanzberechnung nicht sinnvoll.

Laborchemisch findet die Intoxikation unter anderem ihren Ausdruck in einer Erhöhung der LDH sowie der Transaminasen, wobei die GOT stärker als die GPT ansteigt (GRABENSEE, 1972, KÖNIGSHAUSEN und Mitarbeiter, 1976).

Bei der Auswertung der Transaminasen erhielten wir die gleichen Ergebnisse. Bei der LDH konnten wir keine pathologische Tendenz feststellen.

Aus der Tatsache, daß die Transaminasen stark beeinflußt sind, ist zu schließen, daß die verabreichte Carbromaldosis eine lebertoxische Wirkung entfaltet. Dieses steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die die Untersuchung der Leberpräparate in der Tierpathologie brachte.

5.2. Der Einfluß von Carbromal auf die Blutgerinnung

Aus Abhandlungen in der Literatur ist bekannt, daß Carbromal eine Störung der Hämostase hervorruft. GRABENSEE und Mitarbeiter (1974), GROSSE und Mitarbeiter (1974), DANIELS und Mitarbeiter (1972), MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972), NEUHOF und Mitarbeiter (1977), sowie SCHYDLO und Mitarbeiter (1973) weisen auf die Gefahr einer Verbrauchskoagulopathie als Komplikation einer Vergiftung mit Carbromal hin. Näher mit diesem Thema befaßten sich BÖTTCHER und Mitarbeiter (1975), die bei Patienten mit einer Bromcarbamidvergiftung eine Verminderung der Thrombozytenaggregation, einen Abfall der Thrombozyten und des Faktors V und XIII feststellten. MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972), HAGEDORN und Mitarbeiter (1975), sowie NEUHOF und Mitarbeiter (1975) sehen die Ursache der Disseminierten intravasalen Gerinnung in einer durch Carbromal

induzierten Endothelschädigung der Lunge. VOHLAND und Mitarbeiter (1978) dagegen fanden bei Versuchstieren, die nach einer Carbromalintoxikation starben weder einen Anhalt für eine sog. Schocklunge noch eine daraus resultierende Verbrauchskoagulopathie. In einer Fallbeschreibung, bei der über eine Verbrauchskoagulopathie, die vier Tage nach der Vergiftung eintrat, berichtet wird, sehen KÖNGSHAUSEN und Mitarbeiter (1976) die Ursache der DIC in einem toxischen Leberzerfallskoma.

Bei unseren Versuchen konnten wir bei allen Tieren eine durch die Carbromalintoxikation hervorgerufene Störung der Hämostase nachweisen, jedoch war bei keinem Versuchstier das oben erwähnte Vollbild einer Verbrauchskoagulopathie festzustellen. Die Gerinnungsstörungen sind vielmehr auf eine Synthesestörung der Faktoren in der Leber, und eine leichte Aktivierung des Gerinnungssystems zurückzuführen.

Bei den Thrombozytenzahlen ist bei beiden Gruppen ein Abfall zu verzeichnen, der bei der nicht therapierten Gruppe stärker ausgeprägt ist. Dieses spricht für eine Aktivierung des Gerinnungssystems.

Die Quickwerte der nicht therapierten Gruppe lassen in den ersten 12 Stunden die Phase einer milden Hyperkoagulobilität erkennen (LASCH, 1979). Sie liegen noch nahe dem Ausgangswert, obwohl

bereits die Faktoren V und VII auf 80 bzw. 58 % abgefallen sind. Da bei der Therapiegruppe die aktivierten Faktoren durch den Heparin - AT III - Komplex sehr schnell gebunden werden, wird der Abfall der Faktoren durch einen niedrigen Quick-wert von 35 % demaskiert.

Die Werte der Partiellen Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit zeigen bei der nicht therapierten Gruppe während des Versuchsablaufes keine Veränderungen, was gegen einen Verbrauch spricht (DEYKIN, 1970). Die Kurven der Therapiegruppe verhalten sich analog zur Heparinkonzentration und sind als Hinweis für die effektive Heparindosis zu werten.

Der Anstieg des Fibrinogens läßt mehrere Deutungen zu. Zum einen läßt er sich als unspezifische Streßreaktion darstellen, zum anderen wurden Fibrinogenanstiege bei kompensiertem Verbrauch beschrieben. Für die letztere These spricht die Tatsache, daß der Anstieg des Fibrinogens bei der Therapiegruppe bereits 20 Stunden früher und stärker einsetzt als bei der Kontrollgruppe. Zudem wird in der Therapiegruppe durch die Heparinisierung ein gesteigerter Fibrinogenverbrauch unterbunden. Gegen das Vorliegen einer klassischen disseminierten, intravasalen Gerinnung mit Verbrauchsreaktion spricht, daß das Fibrinogen in der unbehandelten Gruppe nicht abgefallen ist (DEYKIN, 1970).

Das Verhalten der Faktoren II, V und VII liefert weitere Argumente, die gegen einen Verbrauch sprechen.

Zwar ist bei allen drei Faktoren ein mehr oder minder starker Abfall zu verzeichnen, er ist aber in beiden Gruppen gleich stark ausgeprägt. Hätte ein Verbrauch vorgelegen, dürften die Werte der Therapiegruppe durch die Heparinisierung nicht abgefallen sein. Entsprechend der Halbwertszeiten von Faktor II und VII, nämlich 48 Stunden, bzw. 6 Stunden, setzt der Abfall bei Faktor VII viel stärker und früher ein als beim Faktor II. Zudem ist der Faktor VII ein besonders sensibler Parameter für die Leberzellleistung.

Im Verlauf der Intoxikation sinken die Antithrombin III-Werte bei der nicht therapierten Gruppe auf 80 % ab, was als Hinweis für eine Gerinnungsaktivierung gesehen werden kann. Paradoxerweise fallen die AT III-Werte der Therapiegruppe auf unter 70 % ab. Dieses läßt sich durch die Interaktion des Heparins mit dem AT III mit beschleunigter Abnahme von AT III erklären (MARCINIAK und Mitarbeiter, 1977).

Unter Berücksichtigung aller Einzeltests ist festzustellen, daß der Abfall der Thrombozyten und die Diskrepanz zwischen normalen Quickwerten und stark erniedrigten Faktorenkonzentrationen für eine milde Hyperkoagulobilität sprechen, jedoch eine klassische disseminierte, intravasale Gerinnung, wie sie von mehreren Autoren beschrieben wird, eindeutig ausschließen.

Im Vordergrund der Hämostasestörung steht die Abnahme der leberabhängigen Faktoren, die in beiden Gruppen gleich ist und sich nicht durch die Heparintherapie beeinflussen ließ; dadurch werden die Hämostasestörungen als Syntheseinsuffizienz der Leber charakterisiert.

Unsere Ergebnisse stehen somit im Gegensatz zu denen der oben zitierten Autoren. Der von NEUHOF und Mitarbeitern (1977) beschriebene Abfall von Partieller Plasmathrombinzeit, Thrombinzeit und des Fibrinogens als Beweis für eine Verbrauchskoagulopathie konnten wir nicht beobachten. Nur im leichten Abfall des Faktors V fanden wir eine Übereinstimmung, der jedoch ohne weiteres gleichfalls auf die Leberschädigung bzw. Synthesestörung zurückgeführt werden kann.

Durch die Bestimmung der Transaminasen und der histologischen Untersuchung der Leber fanden wir ebenso wie KÖNIGSHAUSEN und Mitarbeiter (1976) eine toxische Schädigung der Leber. Einen daraus resultierenden Verbrauch der Faktoren konnten wir nicht beobachten.

5.3. Effekt der Heparintherapie

Im Zusammenhang mit der im vorausgegangen Kapitel von mehreren Autoren beschriebenen Verbrauchskoagulopathie schlagen diese eine Therapie mit Heparin vor. Die von uns durchgeführte Heparin-

therapie der einen Gruppe hat weder eine Verbesserung der Hämostase noch eine Verminderung der Letalität gebracht. Somit können wir keine obligate Empfehlung für eine Heparintherapie bei einer Carbromalin-toxikation geben, diese sollte erst eingeleitet werden, wenn die Gerinnungsbefunde eindeutige Hinweise auf eine Verbrauchskoagulopathie geben, wie starke Abnahme von Faktor V, AT III, ein positiver Äthanoltest und eine starke Vermehrung von Fibrin-(-ogen)spaltprodukten; auch sollte Faktor II niedriger sein als Faktor VII.

5.4. Pathologie

BLANK (1978) findet bei der histologischen Untersuchung der Lunge eines Patienten ein teils interstitielles, teils alveoläres Lungenödem, hämorrhagisches Sputum, sowie eine toxische Kapillarschädigung. Andere Befunde erhalten MITTERMAYER und Mitarbeiter (1972), die bei einer Bromcarbamidvergiftung Membranbildungen in der Lunge, ausgeprägte Endothelschäden, und eine daraus entstehende Mikrothrombosierung und DIC fanden. VOHLAND und Mitarbeiter (1978) haben in einer ausgedehnten Versuchsreihe mit Ratten eine hochgradige Lungenstauung mit alveolärer Hämorrhagie und blutig schaumigen Sekret in den Atemwegen gefunden, eine Schocklunge und eine Verbrauchskoagulopathie konnten sie nicht nachweisen.

Das Ergebnis unserer pathologischen Untersuchungen der Lungenpräparate ergab ein hochgradiges Lungenödem mit serösem oder erythrozytenhaltigem Exsudat in den Alveolen mit hämorrhagischem Sputum, sowie

ein mit Erythtozyten vollgestopftes Interstitium. Endothelschädigungen und Mikrothrombosierungen wie dies MITTERMAYER beschreibt konnten wir nicht nachweisen. Unsere Ergebnisse entsprachen dagegen den Befunden von VOHLAND und Mitarbeiter (1978).

Einen schädigenden Einfluß von Carbromal auf die Leber verifizieren KÖNIGSHAUSEN und Mitarbeiter (1976) anhand von histologischen Leberpräparaten, die eine Verfettung, Cholestase sowie Leberzellnekrosen zeigen.

Bei der histologischen Untersuchung unserer Leberpräparate fanden wir eine hochgradige Hyperämie und perivaskuläre Ödembildung. Zusätzlich zeigten sich eine periphere Leberläppchenverfettung und herdförmige Nekrosen. Zwei Hunde wiesen eine Cholestase auf. Damit konnten wir die von KÖNIGSHAUSEN und Mitarbeiter (1976) aufgeführten Befunde bestätigen.

Aufgrund der eigenen Tierversuche an Beaglen und den Untersuchungen von VOHLAND und Mitarbeitern ist festzustellen, daß Carbromal eine schwere Schädigung von Leber, Lungen und Nieren hervorruft, die über das endgültige Schiksal entscheidet. Die von einigen Autoren beobachteten Hämostasestörungen sind vorwiegend durch eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit zu erklären, da die beobachteten Gerinnungsveränderungen keine Blutungsbereitschaft verursachen. Insbesondere konnte keine Verbrauchskoagulopathie gefunden werden, die eine Heparintherapie rechtfertigen würde. In diesem Punkt unterscheidet sich die Carbromalvergiftung z. B. von akuten Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen, bei denen die Heparintherapie häufig lebensrettend ist (LEMBURG, GÖBEL).

6. Zusammenfassung

An zehn Beagle-Hunden, die mit einer Dosis von 0,3 g/kgKG Carbromal intoxikiert wurden, haben wir den Einfluß dieser Substanz auf die Blutgerinnung geprüft. Die Hälfte der Tiere wurde zusätzlich einer Behandlung mit 500E/kgKG Heparin unterzogen, um die Möglichkeit einer positiven Einwirkung auf die Gerinnungsstörungen zu objektivieren. Die untersuchten Parameter setzten sich aus klinischen Beobachtungen, hämatologischen und chemischen Blutuntersuchungen, einem umfangreichen Gerinnungsstatus sowie makroskopischen wie mikroskopischen pathologischen Untersuchungen zusammen.

Bezüglich der klinischen Symptomatik zeigte sich unterschiedslos bei beiden Gruppen das Bild einer schweren Schlafmittelvergiftung. Die pathologischen Befunde ergaben eine starke Schädigung der Lungen, der Leber und auch der Nieren. In der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe verstarben zwei Tiere.

Das Ergebnis der Gerinnungsuntersuchungen erbrachte eine Abnahme von Faktor VII bis auf 35 % nach 24 Stunden. Während des Versuchs stieg das Fibrinogen kontinuierlich an. Der Abfall der Thrombozyten und der anderen Faktoren war nicht so stark ausgeprägt.

Veränderungen im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie haben wir nicht festgestellt. Die Gerinnungsstörung ist demnach durch eine schwere Leberschädigung verursacht, die auch durch die klinisch-chemischen Untersuchungen und durch morphologische Befunde belegt wird. Die Blutungsneigung im Bereich der Lungenstrombahn ist auf eine schwere Hyperämie und wahrscheinlich eine Gefäßstörung zurückzuführen.

Die Behandlung mit Heparin hatte dementsprechend bei unseren Untersuchungen nur einen geringen Effekt auf die Hämostase und konnte die Letalität nicht erkennbar beeinflussen.

Deshalb halten wir entgegen anderslautenden Therapieempfehlungen eine routinemäßige Heparintherapie bei der Carbromalvergiftung für nicht indiziert.

7. Tabellarium

In den folgenden Tabellen gehören die ersten 5 Hunde zur Gruppe der mit Heparin behandelten Tiere und die zweiten 5 Hunde zur Gruppe der nicht behandelten Tiere.

Erythrozyten (Mio/mm^3)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	5,5	6,7	6,8	5,8	6,1	4,4	5,3	5,4	
2	5,7	7,2	6,5	6,9	7,1	5,8	4,8	5,0	5,1
3	5,4	6,4	6,0	5,4	6,0	5,3	5,6	4,8	5,8
4	5,1	5,9	5,7	5,8	5,6	5,9	5,2	4,9	5,8
5	4,6	5,8	6,0	5,3	6,2	7,0			
1	6,1	5,9	6,2	6,5	6,0	5,3	4,6	4,6	3,5
2	6,1	6,5	6,1	6,1	6,2	5,8	7,6	6,5	5,9
3	5,3	5,8	5,4	5,1	5,5	6,4			
4	5,2	6,0	5,3	4,5	5,0	5,5	5,4	4,6	5,1
5	5,4	7,0	5,5	5,5	5,7	7,2			

Hämoglobin (g Hb/100ml)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	14,5	16,5	14,9	15,1	15,1	16,4	13,9	13,1	
2	14,1	16,8	16,2	16,6	17,4	16,7	16,5	16,0	15,8
3	13,4	15,0	14,9	13,6	14,9	13,6	13,8	13,9	15,1
4	11,9	14,0	14,1	13,7	13,7	14,4	12,2	12,6	11,4
5	11,5	14,4	14,0	13,4	15,3	15,8			
1	12,8	14,6	15,0	15,4	14,5	13,6	12,9	12,0	11,1
2	14,6	16,4	15,5	15,6	15,1	14,7	19,7	17,8	15,8
3	12,9	14,4	13,0	12,9	13.5	16,7			
4	11.9	13.8	12.0	10,9	12,0	12,7	12,4	10,9	10,2
5	13,5	15,2	14,2	13,7	14,7	14,8			

Hämatokrit (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	39	45	47	44	42	47	39	37	
2	35	58	42	43	44	36	30	31	38
3	38	39	38	34	37	32	35	29	36
4	33	38	35	35	34	36	32	30	29
5	31	39	43	36	43	47			
1	39	44	41	43	39	32	28	28	21
2	40	38	40	39	40	37	47	40	37
3	35	39	35	34	36	41			
4	31	34	30	25	29	30	30	29	24
5	37	47	35	34	37	46			

Mittleres Corpusculäres Volumen (mm^3)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	72	72	71	80	73	77	75	74	
2	65	72	64	64	63	65	65	65	78
3	67	64	64	65	65	64	66	64	65
4	67	65	65	64	64	64	63	64	63
5	70	71	75	73	73	71			
1	65	72	66	67	66	64	62	63	63
2	68	62	68	68	67	66	65	65	63
3	67	72	69	68	69	69			
4	59	61	59	58	62	58	58	64	60
5	72	71	66	66	68	69			

Leukozyten ($1000/mm^3$)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	10,1	10,8	11,0	12,1	16,6	17,4	17,8	15,7	
2	13,7	11,0	17,2	18,0	16,0	32,0	28,7	33,7	32,1
3	14,0	13,8	15,3	15,1	18,1	15,6	16,2	16,8	15,9
4	10,1	11,3	15,0	13,2	10,0	7,3	9,0	15,1	12,4
5	7,3	7,3	9,9	7,4	11,8	16,9			
1	7,7	6,4	10,3	10,2	8,9	9,9	9,4	10,5	12,9
2	9,3	13,8	14,5	15,2	15,9	18,2	17,6	23,1	17,1
3	10,6	7,5	12,2	13,8	9,6	6,0			
4	7,7	14,9	23,2	23,1	26,7	21,0	13,6	9,0	17,1
5	13,2	14,5	10,1	10,3	8,0	5,4			

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (U/l)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	8,4	13,5	14,4	9,1	9,8	13,2	14,0	10,2	
2	6,4	7,6	6,0	4,9	5,3	8,0	31,7	14,4	12,5
3	7,6	7,2	3,4	5,3	5,3	6,4	9,5	6,4	22,7
4	20,8	19,7	15,9	12,8	11,4	9,5	7,2	7,2	6,8
5	8,5	9,5	8,0	5,7	14,0	2,3			
1	10,6	9,6	8,0	7,2	6,8	11,4	15,9	7,6	8,0
2	8,3	10,6	8,0	7,6	9,5	8,4	5,7	5,7	9,9
3	6,4	7,2	9,5	4,2	3,8	4,2			
4	6,8	9,5	7,2	5,3	9,8	12,1	8,7	11,0	9,5
5	8,0	7,2	7,2	4,9	3,1	5,3			

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (U/l)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	19,4	20,4	20,8	17,8	17,0	16,3	17,4	17,0	
2	15,1	18,2	17,4	16,7	20,0	20,3	22,3	20,0	19,7
3	11,7	11,0	11,7	10,6	11,7	12,1	12,5	15,1	31,0
4	44,6	51,8	51,4	46,5	44,9	37,4	23,1	11,7	24,6
5	24,6	34,4	34,0	31,4	47,3	3,8			
1	17,8	16,3	19,3	15,9	13,6	21,5	16,3	13,6	10,6
2	26,4	27,2	26,9	25,3	24,2	19,7	16,7	15,9	15,8
3	27,6	28,7	23,2	24,9	24,6	26,8			
4	11,6	12,1	14,0	11,7	12,8	13,6	12,5	27,6	15,7
5	21,9	23,1	22,7	20,4	22,7	30,3			

Lactat-Dehydrogenase (U/l)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	28,5	36,8	38,5	33,4	33,4	82,0	43,5	30,1	
2	16,8	23,5	30,1	30,1	51,8	20,1	73,6	43,5	50,2
3	28,4	31,8	26,8	46,8	28,5	28,5	36,8	41,8	31,8
4	105,0	21,8	120,0	33,6	21,8	28,4	16,7	51,9	36,8
5	115,0	130,0	26,8	31,8	361,0	1190,0			
1	31,8	26,8	31,8	31,8	65,2	15,1	33,5	25,1	38,5
2	26,8	56,8	95,3	38,5	31,8	33,5	25,1	40,2	56,9
3	26,8	28,4	23,5	35,1	25,1	53,5			
4	51,9	31,8	40,1	65,2	36,8	61,9	60,2	41,8	36,8
5	13,4	30,1	55,2	26,8	20,1	41,8			

Heparin (U/l)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	0,12	0,14	0,22	0,26	0,29	0,30	0,12	0,10	
2	0,11	0,18	0,18	0,38	1,05	1,15	0,29	0,21	0,26
3	0,11	0,25	0,26	0,21	0,49	0,25	0,22	0,23	0,40
4	0,11	0,10	0,24	0,14	0,32	0,20	0,32	0,15	0,28
5	0,10	0,16	0,17	0,50	1,10	0,52			
1	0,10	0,11	0,13	0,16	0,11	0,12	0,08	0,08	0,07
2	0,11	0,13	0,12	0,14	0,13	0,12	0,09	0,09	0,10
3	0,10	0,10	0,10	0,11	0,09	0.09			
4	0,13	0,14	0,14	0,16	0,13	0,11	0,11	0,13	0,24
5	0,09	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08			

Thrombozytenzahlen (1000/mm^3)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	410	440	410	400	365	355	280	353	
2	290	290	304	310	320	310	310	322	282
3	415	416	386	475	445	445	400	392	350
4	382	382	395	442	384	353	330	344	214
5	595	610	592	552	533	432			
1	370	355	320	270	280	185	216	235	180
2	360	310	345	300	310	280	280	240	215
3	460	450	425	414	403	405			
4	560	542	485	416	380	368	342	266	175
5	300	293	305	281	246	268			

Quickwerte (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	46	50	41	34	8,5	13,5	34	56	
2	68	68	80	50	35	31	30	69	80
3	80	76	46	100	26	34	31	48	36
4	100	100	100	100	85	100	100	100	100
5	100	100	100	43	8	5,6			
1	80	68	46	46	50	29	40	32	36
2	100	80	80	80	100	52	25	43	80
3	100	100	100	68	100	46			
4	100	80	100	100	100	100	100	95	85
5	100	100	100	100	100	38			

Partielle Thromboplastinzeit (sec)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	9,3	9,3	9,3	40	31,2	40	14,9	9,3	
2	9,5	10,1	10,5	10,6	12,6	13,3	19,5	12,3	15,6
3	7,5	7,7	8,6	8,2	9,8	9,8	11,7	11,8	15,8
4	8,3	8,4	9,8	9,6	10,8	11,3	13,3	11,1	13,0
5	9,9	9,6	10,3	12,8	25,2	25,3			
1	7,7	7,8	7,9	7,9	9,9	8,8	10,4	10,3	13,7
2	8,2	8,3	9,0	0,1	8,4	8,8	13,0	13,4	14,2
3	9,0	9,3	9,7	9,3	11,4	13,3			
4	9,1	8,2	8,5	8,8	9,0	9,5	10,5	13,1	9,2
5	9,4	8,9	10,1	10,5	11,3	15,1			

Thrombinzeit (sec)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	12,9	12,5	15,2	20,9	20,9	20,8	12,2	13,1	
2	16,6	14,3	15,3	17,9	26,3	28,2	27,2	15,3	15,7
3	11,0	15,0	17,8	13,4	32,1	13,9	13,0	12,3	14,8
4	11,5	12,0	14,3	14,5	14,5	11,7	11,8	10,7	12,5
5	11,6	13,0	12,2	25	60	14,5			
1	17,1	14,0	16,1	16,6	18,0	15,8	13,0	12,8	12,0
2	17,6	12,5	14,3	14,2	12,7	12,9	12,3	12,4	11,4
3	12,6	12,8	12,7	13,5	13,8	13,4			
4	12,0	11,4	11,1	11,1	10,7	10,0	10,5	12,0	11,0
5	11,9	11,6	12,0	11,0	12,1	13,0			

Fibrinogen (mg/100 ml Plasma)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	190	185	170	280	300	390	900	850	
2	620	660	610	750	600	600	520	750	850
3	270	270	265	290	310	410	520	600	700
4	160	190	290	205	240	520	900	410	630
5	280	250	225	225	185	165			
1	520	520	570	520	520	360	570	570	870
2	390	230	370	380	280	165	320	410	550
3	230	225	185	210	210	165			
4	220	140	160	172	195	440	320	800	220
5	205	215	180	220	190	145			

Gerinnungsfaktor II / Prothrombin (sec)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	80	85	77	78	64	55	61	72	
2	94	100	94	97	76	76	71	90	96
3	100	100	95	87	74	59	59	73	57
4	100	100	100	100	100	80	80	80	100
5	100	91	76	65	72	18			
1	100	100	100	100	84	66	69	61	66
2	100	97	94	94	100	87	41	54	78
3	100	100	100	92	75	50			
4	100	100	100	100	100	84	100	82	100
5	100	100	100	100	81	51			

Gerinnungsfaktor V / Proaccelerin (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	100	86	86	96	95	77	62	100	
2	96	80	72	80	65	53	46	72	62
3	100	75	86	83	76	65	77	85	72
4	100	100	100	100	90	62	65	100	100
5	100	85	77	72	22	10			
1	100	100	100	65	42	77	56	49	50
2	86	100	72	75	100	100	44	96	62
3	80	76	77	69	65	34			
4	100	100	100	100	82	85	100	88	100
5	100	100	100	91	81	51			

Gerinnungsfaktor VII / Prokonvertin (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	80	80	65	64	48	30	42	49	
2	85	100	84	72	50	46	52	72	90
3	90	92	72	64	39	26	30	44	33
4	100	100	100	100	76	56	74	64	90
5	100	80	57	42	20	19			
1	78	95	85	78	48	26	62	30	27
2	100	100	95	95	76	44	21	47	74
3	100	100	95	80	47	22			
4	100	100	100	93	60	52	69	94	61
5	100	100	100	92	57	25			

Antithrombin III (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	113	113	112	113	114	99	79	69	
2	88	107	94	88	119	113	63	65	63
3	120	116	114	103	102	90	74	69	54
4	130	133	135	118	113	97	70	119	61
5	93	92	90	86	70	39			
1	122	127	128	128	116	91	73	73	74
2	111	105	64	61	108	117	81	81	94
3	120	122	119	110	100	88			
4	125	130	133	132	130	127	119	109	61
5	118	119	100	106	106	94			

Antiplasmin (%)

	0	2	4	6	12	24	48	72	96 h
1	132	172	143	133	148	177	163	143	
2	139	147	131	125	123	125	157	158	137
3	123	124	157	113	112	128	146	157	154
4	100	122	123	107	155	158	177	156	148
5	121	98	165	107	113	73			
1	121	129	124	127	109	92	135	146	167
2	93	101	103	98	98	99	94	131	130
3	127	143	128	139	116	106			
4	127	145	149	152	166	197	143	122	129
5	112	104	86	122	115	88			

8. Literaturverzeichnis

1. BARTHELS, M., POLIWODA, H.:
Gerinnungsanalysen
Thieme, Stuttgart (1975)

2. BENKE, A.: Zwei Fälle von Vergiftungen mit Monureiden
Wien. Klin. Wschr. 80, 715, (1968)

3. BLANK, H.J., BRINKMANN, O.H., BERNDT, V.:
Differentialtherapie der Bromcarbamid-vergiftungen unter Berücksichtigung der primären Detoxikation durch Gastro- bzw. Duodenotomie

4. BÖTTCHER, D., HASLER, K., MAIR, D.:
Thrombozytenfunktion bei Brom-carbamidintoxikation
Ver. Deutsch. Ges. Inn. Med. 81, 701, (1975)

5. CLARMANN, M., v.:
Übersicht der häufigsten Vergiftungen und ihre Differentialdiagnostik
Intensivbehandlung, 2, 1, (1977)

6. CLAUSS, A.: Gerinnungsphysiologische Schnell-methode zur Bestimmung des Fibrinogens
Acta. Haemat., 17, 237, (1957)

7. DANIELS, M., DOTZEL, R., FRAILING, F. F. KINDT, L., THÜRMANN, D.:
Komplikationen bei Intoxikationen mit Carbamiden
Med. Welt 23, 1826, (1972)

8. DEGKWITZ, R.:
Leitfaden der Psychopharmakologie
Wissentschaftliche Verlagsges. Stuttgart 67

9. DEYKIN, D.:
The clinical shallenge of Dissiminated Intravascular Coagulation
New Eng. J. Med., 283, 636, (1970)

10. FINKEN, R. L., ROBERTSON, W.O.:
Transplacental Bromism
Amer. J. Dis. Child. 106, 224, (1963)

11. FLETCHER, A. P., ALKJAERSIG, N., SHERRY, S.:
Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states
I. The significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen breakdown products
J. Clin. Invest. 41, 896, (1962)

12. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftsverlag, Mannheim,Wien, Zürich (1977)

13. FÜSGEN, I.: Eiweißveränderungen bei Bromcarbamid-vergiftungen
Diagnostik, 10, 721, (1977)

14. GOEBEL, U.: Zur Diagnostik und Therapie der Verbrauchskoagulopathie
in: Bericht über das 2. Symposion, Düsseldorf 1971
Hrsg. von Peter Lemburg
Stuttgart, Enke, 148, (1973)

15. GRABENSEE, B., HOFMANN, K., JAX,W., KÖNIGSHAUSEN, T., SCHNURR, E., SCHRÖDER, E.:
Klinik und Therapie der Bromcarbamid-vergiftung
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1911, (1972)

16. GRABENSEE, B.:
Therapie der schweren Bromcarbamidvergiftung
Dtsch. Med. Wschr. 99, 2233, (1974)

17. GROSSE, G., HÖFER, W., GRUSKA, H., BEYER, K.-H., KUBICKI, St., SCHIROP, T.:
Zur Klinik der schweren Carbromal-intoxikation
Klin. Wschr. 52, 39, (1974)

18. HORNBORSTEL, H., KAUFMANN, W.,SIEGENTHALER, W.:
Innere Medizin in Praxis und Klinik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1973)

19. JOVANOVIC, U. J.:
Polygraphische Registrierungen des Schlafes unter Wirkung von Plantival Plus°
Fortschritte der Therapie, 94, 457, (1976)

20. KÄFERSTEIN, H., STICHT, G., DETMER, J.:
Untersuchungen zur Metabolisierung von Bromharnstoffderivaten
2. Mitteilung: Charakterisierung des Acetylcarbromaldacetylierenden Enzyms
Arzneim.-Forsch. (Drug Res), 24, 1619, (1974)

21. KILZ, U., LÜLLMANN, H., SCHAEFER, J.:
Die Gefährdung durch frei käufliche Bromverbindungen am Beispiel einer akuten Vergiftung mit Plantival Plus°
Dtsch. Med. Wschr. 100, 1580, (1975)

22. KIMMIG, J., SCHMIDT, P.:
Allergische, vaskuläre Purpura durch bromhaltige Harnstoffderivate
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 30, 97, (1968)

23. KÖNIGSHAUSEN, Th., FÖRSTER, H., TROBISCH, H., BORCHARD, F., GRABENSEE, B., HAUSAMEN, T.-U.:
Toxisches Leberzerfallskoma mit Verbrauchskoagulopathie nach Carbromal-Intoxikation
Med. Welt, 27, 330, (1976)

24. LASCH, H. G.:
Hämostaseologie
Innere Medizin und Chirurgie, Thieme (1979)

25. MAGNUSSEN, G.:
Intoxikationer med Carbromal
Ugeskr. Laeger, 109, 359, (1947)

26. MALLACH, H. J., WIRTH, E.:
Über tödliche Verletzungen mit
Carbromal und Bromisoval
Med. Welt, 24, 212, (1973)

27. MARCINIAK, E., GOCKERMAN, J.P.:
Effect of Heparin on circulating
antithrombin III level
Thrombos. Haemostas.: 38, 77, (1977)

28. MITTERMAYER, C., HAGEDORN, M., BÖTTCHER, D., VOGEL, W.,
NEUHOF, H., MITTERMAYER, U.:
Bromcarbamidvergiftung, ein Modell
der Schocklunge
Klin. Wschr., 50, 467, (1972)

29. NEUHOF, H., MICHNACS, H., REUTER, K., WOLF, H.,
SABLOFSKI, I., WILHELMI, J., MITTERMAYER, C.:
Alterations of hemodynamics, blood gases
and lung morphology in bromcarbamide
intoxication (animal experiments)
Int. J. Clin. Pharmacol. 12, 349, (1975)

30. NEUHOF, H., SABLOFSKI, I., WILHELMI, J., HEY, D.,
LASCH, H. G.:
The activation of intravascular coagulation
by bromcarbamide
Int. J. Clin. Pharmacol., 15, 176, (1977)

31. PERLICK, E., BERGMANN, A.:
Gerinnungslaboratorium in Klinik
und Praxis
Thieme, Leipzig (1971)

32. PROCTOR, R. R., RAPAPORT, S. I.:
The partial thromboplatin time
with koalin
Amer. J. Clin. Path., 36, 212, (1961)

33. QUICK, A. J., STANLEY-BROWN, H., BANCROFT, U. M.:
A study of the coagulation defect in
hemophilia and in jaundice
Amer. J. Med. Sci., 190, 501, (1935)

34. RAUWS, A. G.:
Broomcarbamiden, vergelijkend onderzoek
naar Biotransformatie en Toxiciteit van
Broomisoval en Carbromal bij de Rat
Dissertation Universität Leiden (1968)

35. RINGE, J. D., WICHERT, P. v.:
Der Wert der Abdomenübersichtsaufnahme
in der Akutdiagnostik von Intoxikationen
Med. Welt, 28, 961, (1977)

36. RUMPF, K. W., FUCHS, CH., POSER, W., SCHELER, F.:
Bromcarbamidintoxikation mit akutem
Nierenversagen und beidseitigen
Oberschenkelvenenthrombosen
Med. Klin., 72, 993, (1977)

37. SCHYDLO, R., DEDERICHS, M.:
Carbromalintoxikationen bei Kindern
Klin. Pädiat., 185, 474, (1973)

38. SCHYDLO, R.:
Schwerer Rauschzustand als Carbromal-nebenwirkung bei zwei Kindern
Klin. Pädiat., 186, 257, (1974)

39. STRUBELT, O.:
Kardiotoxizität von Bromureiden
Dtsch. Med. Wschr. 102, 28, (1977)

40. SUMMA, J. D.:
Suizidale Vergiftungen mit Arzneimitteln
Wandel der verwendeten Mittel, Brom-haltige Mittel im Vordergrund
Ärztl. Praxis, 27, 2987, (1975)

41. TEIEN, A. N., LIE, M., ABILDGAARD, U.:
Assay of Heparin in plasma using a chromogenic substrate
Thromb. Res., 8, 413, (1976)

42. VOHLAND, H.-W., HADISOEMARTO, S., WANKE, B.:
Zur Toxikologie von Carbromal
I. Erfassung von Carbromal und wirk-samen Metaboliten bei Ratte und Mensch
Arch. Toxicol., 36, 31, (1976)

43. VOHLAND, H.-W., HADISOEMARTO, S., WANKE, B.:
Zur Toxikologie von Carbromal
II. Pharmakokinetik von Carbromal und einigen wirksamen Metaboliten in der Ratte
Arch. Toxicol., 37, 275, (1977)

44. VOHLAND, H.-W., SCHIROP, Th., BARCKOW, D., KREUTZ, G., STREICHERT, B.:
Zur Toxicologie von Carbromal
III. Beteiligung wirksamer Metabolite an der akuten Carbromalvergiftung des Menschen
Arch. Toxicol. 40, 211, (1978)

45. WITT, J.: Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse
Verlag Chemie, Weinheim, (1975)

46.WRONSKI, R.:
Therapie der Bromureidvergiftungen
Dtsch. Med. Wschr., 102, 1514, (1977)

47. WRONSKI, R., BUTTE, W.:
Diagnostik der Bromureidvergiftungen
Dtsch. Med. Wschr. 102, 1641, (1977)

48. ZIMMERMANN, W. BRAUN, W.:
Untersuchungen zum Metabolismus des Carbromal
Arch. Toxicol., 38, 287, (1977)

49. STICHT, G., KÄFERSTEIN, H.:
Strukturnachweis von bromhaltigen
Carbromalmetaboliten
Arch. Toxicol., 35, 263, (1976)

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. U. Göbel danken wir für die freundliche Überlassung des Themas und für seine unterstützende Beratung.

Für die stete Hilfsbereitschaft und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Versuche danken wir Herrn Prof. Dr. G. Arnold.

Herrn Dr. H. W. Vohland danken wir für die großzügige Unterstützung bei der Bestimmung des Carbromalspiegels.

Für die wertvolle Hilfe bei der pathologischen Untersuchung der Versuchstiere danken wir Herrn Dr. H. J. Bieniek.

Für die jederzeit freundliche und wertvolle technische Mitarbeit danken wir Frau Sievers, Frau Senger und Frau Rausch-Kremer.

Winfried Kapfhammer

Düsseldorf, den 1.7.1981

Lebenslauf

Am 14. August 1953 wurde ich in München als Sohn des Bankprokuristen Wilhelm Kapfhammer und seiner Ehefrau Margarethe Kapfhammer, geb. Jungbluth, geboren. Meine Schulzeit begann im Herbst 1959 an der Volksschule an der Ostpreußenstraße. 1964 wechselte ich ans Luitpold-Gymnasium München, das ich im Juni 1973 nach bestandenem Abitur wieder verließ. Anschließend nahm ich das Studium der Physik an der Universität München auf und belegte dort fünf Semester. Von 1975 bis 1976 arbeitete ich als Krankenpflegehelfer in der Toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar München. Danach leistete ich bei der Lebenshilfe in Landsberg am Lech ein Freiwilliges Soziales Jahr ab. Zum Sommersemester 1977 bekam ich von der Universität Düsseldorf meine Zulassung zum Medizinstudium. Zur Zeit befinde ich mich in Vorbereitung zum 2. Staatsexamen.

Albrecht Stoehr

Hamburg, den 1.7.1981
Ehrenbergstr. 46

Lebenslauf

Am 15. Juli 1954 wurde ich als dritter Sohn des Kaufmanns Otto Stoehr und seiner Frau Guntramis Stoehr, geb. von Puttkamer in Flensburg geboren. Ostern 1961 wurde ich in die Petri-Schule-Flensburg eingeschult. Im November des gleichen Jahres starb mein Vater. 1965 wechselte ich auf das Alte Gymnasium am gleichen Orte über und legte dort 1974 meine Reifeprüfung ab. Von Oktober 1974 bis zum Januar 1976 leistete ich meinen Zivildienst in der ev. Diakonissenanstalt Flensburg ab. Während dieser Zeit erhielt ich die Ausbildung eines Krankenpflegehelfers. Zum Wintersemester 1976 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Kopenhagen auf, wechselte von dort zum Wintersemester 1977 an die Universität Düsseldorf über, wo ich im Herbst 1978 mein Physikum ablegte. Zum Sommersemester 1979 wechselte ich an die Universität Hamburg, wo ich mich zur Zeit auf das zweite Staatsexamen vorbereite.

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353